Утверждено:
Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов»

_____
м.п.

Утверждено:
Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»

_____
м.п.

Утверждено:
Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов»

_____
м.п.

Утверждено:
Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»

_____
м.п.

Клинические рекомендации

Рак паренхимы почки

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C64, D41.0

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 202

Разработчики клинических рекомендаций:

- Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов»
- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов»

«Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Утверждено: **Утверждено:** **Утверждено:** **Утверждено:**

Оглавление

Список сокращений……...5
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……..10
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)…..10
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)……16
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....18
2.1. Жалобы и анамнез……18
2.2. Физикальное обследование……..19
2.3. Лабораторные диагностические исследования……..19
2.4. Инструментальные диагностические исследования……21
2.5. Иные диагностические исследования……28
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения……..35
3.1. Хирургическое лечение……36
3.1.1. Резекция почки……...36
3.1.2. Радикальная нефрэктомия……38
3.1.3. Радикальная нефрэктомия, тромбэктомия……..40
3.1.4. Циторедуктивная нефрэктомия……41

3.1.5. Удаление местных рецидивов и метастазов рака почки……43
3.2. Альтернативы хирургическому лечению первичной опухоли у пациентов с почечно-клеточным раком……..45
3.2.1. Динамическое (активное) наблюдение……45
3.2.2. Выжидательная тактика……46
3.2.3. Аблация……...47
3.3. Лучевая терапия……49
3.3.1. Стереотаксическая лучевая терапия у больных почечно-клеточным раком с метастазами в головной мозг……..49
3.3.2. Лучевая терапия у пациентов с почечно-клеточным раком с метастазами в кости……..50
3.4. Лекарственная терапия……50
3.4.1. Лекарственные препараты с доказанной эффективностью у пациентов с почечно-клеточным раком, зарегистрированные на территории Российской Федерации, и режимы их дозирования……52
3.4.2. Принципы назначения лекарственной терапии у пациентов с почечно-клеточным раком……56
3.4.2.1. Неоадъювантная системная терапия……56
3.4.2.2. Адъювантная системная терапия……..57
3.4.2.3. Системная терапия местно-распространенного неоперабельного и генерализованного почечно-клеточного рака……..59
3.4.2.3.1. Результаты исследований системной противоопухолевой терапии, обосновывающие выбор лечебного режима у пациентов с почечно-клеточным раком….59
3.4.2.3.2. Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с местно-распространенным неоперабельным и генерализованным почечно-клеточным раком…..67
3.5. Обезболивание……..74
3.6. Сопроводительная терапия у пациентов с почечно-клеточным раком……...75
3.7. Диетотерапия……77
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации……78
4.1. Предреабилитация……78
4.2. Реабилитация после хирургического лечения……...78
4.2.1. Первый этап реабилитации……...78

4.2.2. Второй и третий этапы реабилитации……80
4.2.3. Третий этап реабилитации……80
4.3. Реабилитация при лучевой терапии……81
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики……..81
5.1. Диспансерное наблюдение после радикального хирургического лечения…….82
5.1.1. Наблюдение после аблативного лечения почечно-клеточного рака cT1aN0M0…….82
5.1.2. Наблюдение после хирургического лечения почечно-клеточного рака I стадии…..83
5.1.3. Наблюдение после хирургического лечения почечно-клеточного рака II−IV стадий……84
5.2. Наблюдение при рецидиве или неоперабельном почечно-клеточном раке…….……..84
5.3. Динамическое наблюдение пациентов с наследственным почечно-клеточным раком и выявленных бессимптомных носителей патогенных герминальных мутаций…….86
6. Организация оказания медицинской помощи……..87
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)……..93
Список литературы……..96
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций…….120
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций…….123
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата……..…128
Приложение А3-1. Параметры нефрометрических шкал RENAL и PADUA [11, 12]……130
Приложение А3-2. Термины, описывающие процедуры в клинической рекомендации и возможные (наиболее близкие) термины из действующей номенклатуры медицинских услуг……131
Приложение Б. Алгоритмы действий врача……133
Приложение В. Информация для пациента……138
Приложение Г1. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG……140
Приложение Г2. Шкала Карновского……..142
Приложение Г3. Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома……144

Приложение Г4. Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение RECIST1.1……...145
Приложение Г5. Критерии оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей iRECIST……..146

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаимнотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

БПВ – беспрогрессивная выживаемость

БРВ – безрецидивная выживаемость

в/в – внутривенный

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ИФН-α – интерферон альфа 2b**

КТ – компьютерная томография

ЛУ – лимфатические(ий) узлы(узел)

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

мПКР – метастатический почечно-клеточный рак

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВ – нижняя полая вена

нПКР – несветлоклеточный почечно-клеточный рак

НЯ – нежелательные явления

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПКР – почечно-клеточный рак

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ/КТ – позитронно эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с туморотропными РФП

РН – радикальная нефрэктомия

РП – резекция почки

РФП – радиофармпрепарат

РЧА – радиочастотная аблация почки

СВ – специфическая выживаемость

сПКР – светлоклеточный почечно-клеточный рак

СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия

УЗИ – ультразвуковое исследование

цНЭ – циторедуктивная нефрэктомия

ЧОО – частота объективных ответов

ЭхоКГ − эхокардиография

ESMO (англ. European Society of Medical Oncology) **–** Европейское Общество Медицинской Онкологии

ECOG PS (англ. Eastern Cooperative Oncology Group performance status) – оценка общего состояния онкологического пациента по шкале, разработанной Восточной объединенной группой онкологов

MLPA (англ. multiplex ligation-dependent probe amplification) – мультиплексная амплификация лигированных зондов

MCBS (англ. Magnitude of Clinical Benefit Scale) – шкала оценки масштаба клинической пользы

MSKCC (англ. Memorial Sloan–Kettering Cancer Center) – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга

mTOR (англ. mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина млекопитающих

RECIST (англ. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) – критерии ответа солидных опухолей на терапию

TKI (англ. tyrosine kinase inhibitors) – ингибиторы тирозинкиназы

VEGF (англ. vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов

****** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (англ. off-label, офф-лейбл)

Термины и определения

Адъювантная химиотерапия – вид химиотерапии, проводимый после полного удаления первичной опухоли для устранения возможных метастазов.

Блокатор CTLA4 – моноклональное антитело, блокирующее антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4-го типа.

Блокатор PD-1 – моноклональное антитело, блокирующее рецептор программируемой клеточной смерти 1.

Блокатор PD-L1 – моноклональное антитело, блокирующее лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1.

Второй этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации) в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

Генерализованный почечно-клеточный рак – рак паренхимы почки с метастазами.

Диссеминированный почечно-клеточный рак – рак паренхимы почки с метастазами.

Криоаблация почки – минимально-инвазивный метод лечения рака почки, предусматривающий лечебное воздействие на опухоль путем локального формирования зоны очень низкой температуры (–40 ºС и ниже).

Метастазэктомия – операция, предусматривающая хирургическое удаление метастаза.

Метастатический почечно-клеточный рак – рак паренхимы почки с метастазами.

Неоадъювантная химиотерапия – вид химиотерапии, проводимый непосредственно перед хирургическим удалением первичной опухоли для улучшения результатов операции/лучевой терапии и для предотвращения образования метастазов.

Первый этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания.

Предреабилитация (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

Радикальная нефрэктомия – метод хирургического лечения рака почки, заключающийся в ее удалении.

Резекция почки – метод хирургического лечения рака почки, заключающийся в проведении органосохраняющей операции, предусматривающей удаление опухоли с минимальным количеством прилежащей к ней «здоровой» паренхимы почки.

Третий этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций).

Уровни достоверности доказательств – отражают степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинской технологии является истинным. Согласно эпидемиологическим принципам, достоверность доказательств определяется по 3 основным критериям: качественной, количественной характеристикам и согласованности доказательств.

Уровни убедительности рекомендаций – в отличие от уровней достоверности доказательств отражают степень уверенности не только в достоверности эффекта вмешательства, но и в том, что следование рекомендациям принесет в конкретной ситуации больше пользы, чем негативных последствий.

Циторедуктивная нефрэктомия – метод хирургического лечения рака почки, заключающийся в нефрэктомии и максимальном удалении всех опухолевых очагов в забрюшинном пространстве у пациентов с метастатическим раком паренхимы почки.

BAP1-TPDS (англ. BAP1 tumor predisposition syndrome) – BAP1-ассоциированный онкосиндром.

BHDS (англ. Birt–Hogg–Dube) – синдром Берта–Хогга–Дюбэ.

CTLA-4 – антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4-го типа.

HLRCC (англ. hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer) – наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак.

HPRC (англ. hereditary papillary renal cancer) – наследственная папиллярная карцинома почки 1-го типа.

PD-1 – рецептор программируемой клеточной смерти 1.

PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1.

VHL-синдром (англ. von Hippel–Lindau disease) – синдром Хиппеля–Линдау.

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

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак паренхимы почки (почечно-клеточный рак, ПКР) – группа злокачественных новообразований почки, развивающихся из эпителия проксимальных канальцев или собирательных трубочек.

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

Этиология рака паренхимы почки неоднородна. Доказано увеличение риска развития ПКР по мере увеличения массы тела и возраста [1]. Предположительными факторами риска заболевания являются курение и артериальная гипертензия (АГ) [2, 3]. Описан ряд наследственных вариантов рака почки. Наиболее распространенным из них является ПКР, ассоциированный с синдромом Хиппеля–Линдау (VHL-синдром) и обусловленный аутосомно-доминантной герминальной мутацией расположенного на коротком плече хромосомы 3 (локус 3p25–26) гена *VHL*, приводящей к развитию светлоклеточного ПКР (сПКР) и ряда других пролиферативных сосудистых поражений [4].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак паренхимы почки занимает 14-е место по заболеваемости среди злокачественных опухолей. В 2018 г. во всем мире зарегистрировано около 400 тыс. новых случаев ПКР. Наиболее высокая заболеваемость раком паренхимы почки зарегистрирована в Беларуси, Латвии и Литве, наименьшая – в Австралии, Бельгии и Сингапуре [5].

В России в структуре злокачественных новообразований ПКР составляет 4,0 % (4,8 % в мужской, 3,4 % в женской популяции). В 2023 году было зарегистрировано 26 385 случаев заболевания раком паренхимы почки (С64). Грубый показатель заболеваемости составил 18,03 на 100 тыс. нас., стандартизованный 10,23 на 100 тыс нас.). Прирост заболеваемости с 2007 по 2023 год составил 20,9%.

За 2023 год умерло 8514 пациентов, смертность составила 5,82 на 100 тыс. нас. (грубый показатель), 2,88 на 100 тыс. нас. (стандартизованный показатлеь). Смертность снизилась на 0,85% (грубый показатель) [6].

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

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) рак паренхимы почки имеет код С64 – Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки, новообразования неопределенного или неизвестного характера почки имеют код D41.0 [7].

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Международная гистологическая классификация

Международная гистологическая классификация опухолей почки (классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 2022 г.) [8].

Международная классификация болезней – онкология (МКБ-О), 3 издание, 1 пересмотр. 2017. [263].

- **Светлоклеточные опухоли почек**
  - Светлоклеточный почечно-клеточный рак
  - Мультилокулярная кистозная почечно-клеточная опухоль низкого злокачественного потенциала
- **Папиллярные опухоли**
  - Папиллярная аденома
  - Папиллярный почечно-клеточный рак
- **Онкоцитарные и хромофобные опухоли**
  - Онкоцитома
  - Хромофобный почечно-клеточный рак
  - Другие онкоцитарные опухоли
- **Опухоли собирательных протоков**
  - ——Рак из собирательных протоков

- **Другие опухоли почки**
  - Папиллярная светлоклеточная почечно-клеточная опухоль
  - Муцинозный тубулярный и веретеноклеточный рак
  - Тубуло-кистозный почечно-клеточный рак
  - Почечно-клеточный рак, ассоциированный с приобретенной кистозной болезнью почек
  - Эозинофильный солидно-кистозный почечно-клеточный рак
  - Почечно-клеточный рак без дополнительных уточнений (БДУ)
- **Почечные карциномы с характерными генетическими нарушениями**
  - Почечно-клеточный рак с перестройкой *TFE3*
  - Почечно-клеточный рак с перестройкой *TFEB*
  - Почечно-клеточный рак с мутацией *ELOG (TCEB1*)
  - Почечно-клеточный рак с дефицитом фумарат-гидратазы
  - Почечно-клеточный рак с дефицитом сукцинатдегидрогиназы
  - Почечно-клеточный рак с перестройкой *ALK*
  - Медуллярный рак с дефицитом SMARCB1

ВОЗ/ISUP для светлоклеточного и папиллярного ПКР рекомендовали четырехступенчатую градирующую систему, основанную на характеристике ядер и наличии саркоматоидной/рабдоидной дифференцировки [9].

Система градирования опухолей почки ВОЗ/ISUP [9]

- Градация 1 (G1) – ядрышки незаметны или отсутствуют при ×400
- Градация 2 (G2) – ядрышки определяются при ×400 или слаборазличимы при ×100
- Градация 3 (G3) – ядрышки отчетливо видны при ×100
- Градация 4 (G4) – отмечаются выраженный ядерный полиморфизм, многоядерные гигантские клетки, наличие клеток с рабдоидной и/или саркоматоидной дифференцировкой.

В гетерогенных опухолях гистологическую градацию (G) следует оценивать по полям с наихудшей дифференцировкой, которая должна быть представлена, по крайней мере, одним полем зрения на большом увеличении.

Система градирования ВОЗ/ISUP однозначно не предназначена для хромофобного рака и ПКР с перестройкой *TFE-3,* тубуло-кистозномого ПКР, ПКР, ассоциированного с приобретенной кистозной болезнью почек, эозинофильного солидно-кистозного ПКР и эозинофильной вакуолизированной опухоли, так как она может давать искаженное представление об агрессивности опухоли. Рак из собирательных протоков, ПКР с дефицитом SMARCB1 и ПКР с дефицитом FH являются агрессивными по своей природе и, следовательно, их следует рассматривать как высокозлокачественные независимо от гистологической градации. При других гистологических типах ПКР целесообразно указывать градацию с оговоркой, что ее прогностическая ценность для этих типов не установлена. Известно, что для ПКР с перестройкой *TFE-B,* ПКР с дефицитом SDH, муцинозного тубулярного и веретеноклеточного рака градация связана с прогнозом, однако пока недостаточно данных из-за редкой встречаемости этих типов ПКР.

Стадирование заболевания

Стадирование рака почки осуществляется в соответствии с классификацией TNM UICC 8-го пересмотра (2017 г.). Категории pT и pN соответствуют клиническим категориям T и N [10].

T – первичная опухоль

Критерий T:

- Tx – первичная опухоль не может быть оценена.
- T0 – нет подтверждений наличия первичной опухоли.
- T1 – опухоль ≤7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки:
  - cT1a – опухоль ≤4 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки;
  - cT1b – опухоль >4 см, но ≤7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки.
- T2 – опухоль ≥7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки:
  - cT2a – опухоль >7 см, но ≤10 см, не выходит за пределы почки;
  - cT2b – опухоль >10 см, не выходит за пределы почки.
- T3 – опухоль распространяется в крупные вены или паранефральную клетчатку, но не в ипсилатеральный надпочечник или за пределы фасции Героты:
  - cT3a – опухоль распространяется на почечную вену или сегментарные ветви почечной вены либо опухоль прорастает в перирenальные ткани и/или клетчатку почечного

синуса (в клетчатку, окружающую почечную лоханку), но не выходит за пределы фасции Героты;

- cT3b – опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену (НПВ) ниже уровня диафрагмы;
- cT3c – опухоль макроскопически распространяется в НПВ выше уровня диафрагмы или прорастает стенку НПВ.

• T4 – опухоль распространяется за пределы фасции Героты (включая врастание в ипсилатеральный надпочечник).

N – регионарные лимфатические узлы (ЛУ)

• Nx – регионарные ЛУ не могут быть оценены.

• N0 – отсутствие метастазов в регионарных ЛУ.

• N1 – метастазы в регионарных ЛУ.

M – отдаленные метастазы

• Mx – отдаленные метастазы не могут быть оценены.

• M0 – отсутствие отдаленных метастазов.

• M1 – отдаленные метастазы.

Соответствие стадий опухолевого процесса в зависимости от категорий TNM представлено в табл. 1.

Таблица 1. Соответствие стадий опухолевого процесса категориям TNM

Стадия	**Категории**		
	T	**N**	**M**
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	N любое	M0
	T любое	N любое	M1

Нефрометрическая классификация опухолей почечной паренхимы

Оценка нефрометрических признаков на основании данных об анатомических особенностях опухоли, полученных с помощью методов предоперационной лучевой

визуализации, позволяет унифицировать описание новообразований почечной паренхимы и их взаимосвязи с соседними структурами. Использование стандартизованных объективных и воспроизводимых шкал нивелирует вариабельность трактовки результатов визуализации разными специалистами. Нефрометрические показатели могут предсказать ожидаемую техническую сложность РП и коррелируют с длительностью ишемии, операционным временем, объемом кровопотери, частотой осложнений и вероятностью перехода от РП к РН. Нефрометрические шкалы могут помочь в принятии клинических решений в отношении объема операции и хирургического доступа (приложение А3-1).

Шкала RENAL

Нефрометрическая шкала RENAL основана на оценке 5 радиологических анатомических характеристик:

- (R)adius (максимальный диаметр опухоли),

- (E)xophytic/endophytic (экзофитный или эндофитный рост опухоли),

- (N)earness (близость расположения опухоли к собирательной системе почки или ее синусу),

- (A)nterior (a)/posterior (p)/not anterior or posterior (x) (расположение опухоли по передней, задней или не по передней или задней поверхности почки) и

- (L)ocation (расположение опухоли по отношению к полюсной линии) [11].

Суффикс -hilar (h) добавляется для описания опухолей, прилежащих к главной почечной артерии или вене (табл. 2). Каждой переменной, кроме A, присваивается от 1 до 3 баллов, что дает в общей сложности 3 балла для наименее сложной и 12 баллов для наиболее сложной в отношении РП опухоли. Общая оценка нефрометрического индекса производится по сумме баллов для каждой переменной (например, 1 + 2 + 2 + A + 3) и дополняется аббревиатурой, соответствующей переднезаднему расположению новообразования (например, 8A). Сложность РП классифицируется как низкая (индекс RENAL 4–6), умеренная (индекс RENAL 7–9) или высокая (индекс RENAL 10–12).

Шкала PADUA

Шкала PADUA (The Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical) состоит из 6 оцениваемых по балльной системе параметров и индекса переднего или заднего расположения опухоли [12]. Переменные включают полюсную локализацию, экзофитный или эндофитный характер роста, отношение к краю почки, поражение почечного синуса, вовлечение собирательной системы и максимальный размер опухоли (табл. 2). Индекс рассчитывается как сумма этих параметров и имеет минимальное значение, равное 6, и максимальное, составляющее 14 баллов. РП соответствует низкой технической сложности при индексе PADUA 6–7, умеренной сложности при индексе 8–9 или высокой сложности при 10–14. Степень сложности операции коррелирует с риском осложнений.

Классификация опухолевого венозного тромбоза у больных ПКР

Уникальной особенностью ПКР является способность к венозной инвазии с формированием опухолевого тромбоза. Краниальная граница тромба является основным фактором, определяющим хирургическую тактику, что обосновывает актуальность клинического стадирования рака почки с опухолевым венозным тромбозом по данному признаку. Предложено несколько хирургических классификаций. Наиболее распространенной является система Novick, согласно которой опухолевый тромб почечной вены, пролабирующий в НПВ менее чем на 2 см, относят к I уровню, подпеченочный тромб – ко II уровню, внутрипеченочный тромбоз ниже диафрагмы – к III уровню, тромб, распространяющийся выше диафрагмы, – к IV [13].

Прогностическая классификация Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)

Для 670 пациентов с диссеминированным раком паренхимы почки, получавших цитокиновую иммунотерапию, были выделены факторы риска общей выживаемости (ОВ):

1) низкий соматический статус (<80 баллов по шкале Карновского);
2) время от диагноза до лечения метастатической болезни <1 года;
3) уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы;
4) уровень скорректированного по концентрации сывороточного альбумина кальция выше верхней границы нормы;
5) уровень лактатдегидрогеназы в 1,5 раза выше верхней границы нормы.

На основании наличия и количества имеющихся факторов риска выделены группы прогноза:

- хороший – 0 факторов риска;
- промежуточный – 1–2 фактора;
- плохой – ≥3.

В настоящее время данная шкала не применяется для принятия клинических решений и приводится в рекомендациях для облегчения трактовки результатов исследований, использовавших данную классификационную систему [14].

Прогностическая классификация International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC)

В 2009 г. было опубликовано исследование, включившее данные 645 пациентов с распространенным ПКР, получавших таргетную терапию. На основании анализа результатов лечения этой когорты пациентов были выделены факторы риска прогрессирования заболевания:

1) низкий соматический статус (<80 баллов по шкале Карновского);
2) время от диагноза до лечения метастатической болезни <1 года;
3) уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы;
4) количество нейтрофилов выше верхней границы нормы;
5) количество тромбоцитов выше верхней границы нормы;
6) уровень скорректированного по концентрации сывороточного альбумина кальция выше верхней границы нормы.

На основании наличия и количества имеющихся факторов риска выделены группы прогноза:

хороший – 0 факторов риска;

промежуточный – 1–2 фактора;

плохой – ≥3.

Для определения оптимальной лечебной тактики при местно-распространенном неоперабельном и метастатическом ПКР (мПКР) необходима оценка группы прогноза IMDC [15].

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

Клиническая картина ПКР складывается из проявлений первичной опухоли, метастазов, а также паранеопластических симптомов. На ранних стадиях рак паренхимы почки, как правило, не вызывает жалоб. По мере роста первичная опухоль становится пальпируемой и может вызывать развитие боли и гематурии (классическая триада симптомов рака почки). Опухолевый венозный тромбоз левой почечной вены способен вызвать развитие варикоцеле слева. Распространение опухоли по просвету НПВ или наличие массивных метастазов в забрюшинных ЛУ может быть ассоциировано с появлением отеков нижних конечностей, сети расширенных подкожных вен на передней брюшной стенке («голова медузы»). Симптомы метастазов определяются их локализацией: поражение легких, плевры, внутригрудных ЛУ способно привести к развитию кашля, кровохарканья, одышки; симптомами метастазов в кости являются боль и патологические переломы; метастазы в печени часто сопровождаются гипертермией; метастазы в головном мозге проявляются общемозговыми и очаговыми неврологическими симптомами. Для рака паренхимы почки характерно развитие клинических паранеопластических симптомов, таких как АГ и лихорадка.

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

Термины, описывающие процедуры в клинических рекомендациях, и возможные термины из действующей номенклатуры медицинских услуг приведены в приложении А3-2.

Критерии установления диагноза/состояния:

1) *данные анамнеза;*

2) *данные физикального обследования;*

3) *данные лабораторных исследований;*

4) *данные инструментальных исследований;*

5) *данные патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала.*

Клинический диагноз основан на результатах обследования:

1) *обнаружения новообразования почки, накапливающего контрастный препарат, с использованием методов инструментального обследования;*

2) *верификации злокачественного новообразования по данным заключения патологоанатомического исследования биопсийного и/или операционного материала опухоли.*

У пациентов с выявленными солидными новообразованиями почки, накапливающими контрастный препарат при оптимальном лучевом исследовании (компьютерная томография (КТ) с контрастированием и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием), хирургическое лечение возможно и при отсутствии морфологической верификации [16].

2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента при подозрении на злокачественное новообразование почек с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [17–20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *на ранних стадиях рак паренхимы почки не вызывает жалоб у пациентов. По мере развития опухолевого процесса возможно появление жалоб на наличие опухоли в животе, самостоятельно обнаруженной пациентом, примеси крови в моче, боли в пояснице, АГ, повышения температуры тела, отеков нижних конечностей, сети вен под кожей живота, а у мужчин – подкожных вен мошонки, а также кашля, кровохарканья, одышки, боли в костях, переломов костей, головной боли, неврологических нарушений. Пациенты с впервые выявленными распространенными формами рака паренхимы почки могут указывать на длительный (более 1 года) анамнез подобных жалоб.*

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** тщательное физикальное обследование пациента, включающее измерение температуры тела, артериального давления на периферических артериях, оценку состояния подкожных вен передней брюшной стенки, мошонки (у мужчин) и нижних конечностей, наличия отеков нижних конечностей, состояния периферических ЛУ, наличия пальпируемой опухоли в проекции почки (с оценкой ее консистенции, болезненности и подвижности) с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [17–20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на злокачественное новообразование почек выполнить общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, включающие исследование уровня общего гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, исследование скорости оседания эритроцитов в крови, исследование уровня креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, общего билирубина, калия и общего кальция, определение

активности лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы в крови, с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор методов диагностики, тактики лечения и вторичной профилактики [21–23].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *наиболее распространенные лабораторные отклонения от нормальных значений в общем клиническом анализе крови – снижение уровня гемоглобина (вследствие гематурии и/или паранеопластического токсико-анемического синдрома), повышение уровней эритроцитов, лейкоцитов, чаще всего за счет увеличения уровня нейтрофилов, тромбоцитов, увеличение скорости оседания эритроцитов (вследствие паранеопластического синдрома, ассоциированного с ПКР).*

Наиболее распространенные лабораторные отклонения от нормальных значений в общетерапевтическом биохимическом анализе крови – повышение уровней креатинина, мочевины, калия (вследствие снижения почечной функции за счет уменьшения объема функционирующей паренхимы при ПКР или опухолевого блока контралатеральной почечной вены), повышение уровней АЛТ, АСТ, билирубина преимущественно за счет непрямой фракции (вследствие наличия опухолевого блока главных печеночных вен или развития метастазов в печени), повышение уровня щелочной фосфатазы (вследствие развития метастазов в печени или костях), снижение уровня общего белка, альбумина (вследствие опухолевого катаболизма).

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на злокачественное новообразование почек выполнить коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза): определение уровня протромбина, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена, D-димера с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [24].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

- У пациентов с генерализованным ПКР **рекомендуется** исследование уровня нейтрофилов и тромбоцитов в крови с целью определения группы прогноза и

выбора тактики лечения, так как они являются предикторами клинического исхода заболевания [14, 15, 25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

- У пациентов с генерализованным ПКР **рекомендуется** исследование уровня альбумина, уровня ионизированного кальция и общего кальция в крови для определения группы прогноза и выбора тактики лечения [14, 15, 21–23, 27].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на злокачественное новообразование почек выполнить общий клинический анализ мочи с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [28–29].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *наиболее распространенные лабораторные отклонения от нормальных значений – эритроцитурия (вследствие кровотечения в просвет собирательной системы почки), протеинурия (вследствие гематурии, реже – амилоидоза как проявления паранеопластического синдрома, ассоциированного с ПКР).*

- **Рекомендуется** выполнение исследования мочи для выявления клеток опухоли (цитология) у пациентов с опухолью почки, имеющей инвазию в чашечно-лоханочную систему и/или расположение в области ворот почки с целью дифференциальной диагностики с уротелиальной опухолью верхних мочевых путей [30].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на ПКР выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости

(комплексное) и забрюшинного пространства в качестве скрининга ПКР [31, 32].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *трансабдоминальное УЗИ является скрининговым методом. УЗИ позволяет выявить объемное образование почки, провести дифференциальную диагностику между кистозным образованием и солидной опухолью, оценить состояние почечной вены, НПВ, зон регионарного метастазирования, второй почки, надпочечников, печени, поджелудочной железы. УЗИ имеет низкую специфичность, поэтому результаты исследования должны быть подтверждены с использованием метода КТ.*

Трансабдоминальное УЗИ можно использовать для навигации при выполнении чрескожной биопсии опухоли почки.

Интраоперационное УЗИ может быть использовано для выявления интрапаренхиматозных опухолей, дополнительных опухолей при планировании органосохраняющего лечения (РП, аблация опухолей почки), опухолевых тромбов в сегментарных ветвях почечной вены.

- **Рекомендуется** выполнение спиральной КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (почек) с внутривенным (в/в) болюсным контрастированием, мультипланарной, и, при необходимости, – трехмерной реконструкцией изображений всем пациентам с опухолью почки. Контрастирование в/в следует проводить во всех случаях, если не выявлены противопоказания к введению йодсодержащих контрастирующих препаратов. При выявлении противопоказаний к КТ с в/в контрастированием допускается заменить на МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием [32–35].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: *КТ – стандарт диагностики ПКР. КТ позволяет оценить локализацию, размеры, количество опухолей почки, их синтопию с внутрипочечными структурами и окружающими органами, выявить и определить характеристики опухолевого венозного тромба, оценить состояние зон регионарного метастазирования, выявить метастатическое поражение органов брюшной полости. Рекомендуемая*

толщина реконструированного среза КТ должна составлять 1–3 мм. Новообразования почечной паренхимы описываются как солидные или кистозные.

- **Рекомендуется** все выявленные в рамках КТ и МРТ кистозные образования почек классифицировать по классификации Босняка (Bosniak classification) с целью стратификации риска наличия и развития злокачественных новообразований при кистозных образованиях почки [34, 36].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: *в классификации Босняка кистозные образования почки делят на 5 категорий в зависимости от данных КТ и МРТ, что позволяет оценить риск злокачественного перерождения. В этой классификации указывается также способ лечения в зависимости от категории кисты (табл. 2).*

Таблица 2. Классификация Босняка кистозных образований почки [36]

Категория по Босняку	**Особенности**	**Результат исследования**
I	Тонкая (толщина менее 2 мм) стенка, в структуре отсутствуют септы или солидный компонент, отсутствуют кальцинаты. Плотность/сигнальные характеристики содержимого соответствуют серозной жидкости (воде), отсутствует накопление контрастного вещества	Простая доброкачественная киста
II	Киста четко очерченная, тонкая (толщина менее 2 мм) стенка, одиночные тонкие (толщиной менее 1 мм) септы, волосяной (неизмеримой) толщины или точечные кальцинаты в стенке или септах. Видимое, но неизмеримое накопление контрастного вещества стенкой или септами не накапливающие контрастное вещество кисты с содержимым несерозного характера размером менее 3 см, плотность/сигнальные характеристики соответствуют белковому/геморрагическому содержимому	Доброкачественная, минимально осложненная киста
IIF	Киста четко очерченная, множественные тонкие (толщиной менее 1 мм) септы или минимально	Минимально осложненная киста

	утолщенные стенка или септы, нодулярные, линейные измеримой толщины кальцинаты в стенке или септах. Интраренально расположенные не накапливающие контрастное вещество кисты с содержимым несерозного характера размером более 3 см, плотность/сигнальные характеристики соответствуют белковому/геморрагическому содержимому. Видимое, но неизмеримое накопление контрастного вещества стенкой или септами	
III	Утолщенные ровные или неровные стенка и септы, накапливающие контрастное вещество (измеримое накопление контрастного вещества)	Киста неопределенного характера
IV	Утолщенные ровные или неровные стенка и септы, солидный компонент, прилежащий к стенке и септам, накапливающие контрастное вещество (измеримое накопление контрастного вещества)	Киста определенно злокачественного характера

Протокол мультидетекторной КТ включает нативную фазу, кортикомедуллярную фазу (через 40 с после начала введения контрастного препарата), нефрографическую фазу (через 90 с после начала введения контрастного препарата) и урографическую фазу (через 7 мин после введения контрастного препарата). Накопление контрастного вещества новообразованием почки (по данным КТ градиент повышения плотности на фоне контрастного усиления >15–20 единиц Хаунсфилда (HU)) считается наиболее значимым признаком, свидетельствующим о злокачественности новообразования почки; наиболее информативной в оценке степени накопления контрастного вещества является нефрографическая фаза. Кортикомедуллярная фаза используется для оценки артериальной системы, прежде всего количества почечных артерий и артерий, питающих новообразование. Урографическая фаза применяется для оценки синтопии опухоли и чашечно-лоханочной системы почки. Трехмерная КТ-реконструкция отображает анатомию сосудов почки, взаимоотношение почечной паренхимы и новообразования в привычном для врачей-хирургов формате, а также помогает планировать хирургический доступ, объем и ход оперативного вмешательства.

- Пациентам с выявленными жидкостными опухолевыми образованиями в почках при наличии противопоказаний к выполнению КТ с контрастированием с целью дифференциальной диагностики кистозной

формы ПКР от доброкачественных жидкостных образований **рекомендуется** проведение МРТ органов забрюшинного пространства (почек) и органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для дифференциальной диагностики кистозной формы ПКР от доброкачественных жидкостных образований, диагностики и стадирования ПКР [32, 35, 37].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- **Рекомендуется** проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) с целью уточнения локализации верхней границы тромба у пациентов с ПКР с опухолевым венозным тромбозом, распространяющимся выше нижней границы печени [38–41].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *при наличии головки тромба в просвете правых камер сердца оценивают размер внутрисердечного компонента опухоли, его плотность, фиксацию к эндокарду, пролабирование из правого предсердия в правый желудочек, наличие неопухолевого, сосудистого компонента тромба.*

- Пациентам с ПКР при наличии наддиафрагмального опухолевого тромбоза НПВ для улучшения визуализации верхней границы тромба на этапах выполнения тромбэктомии **рекомендуется** проведение интраоперационной чреспищеводной ЭхоКГ [39–41].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Пациентам с подтвержденным диагнозом ПКР стадии ≥cT1b и/или cN1 и/или имеющих общие симптомы заболевания, и/или с выявленной анемией и тромбоцитозом **рекомендуется** проведение КТ органов грудной клетки (в ряде случаев с в/в болюсным контрастированием) с целью оценки состояния органов грудной клетки и исключения метастатического поражения [42–46].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: *у пациентов с ПКР стадии cT1a, cN0, не имеющих общих симптомов заболевания, без анемии и тромбоцитоза рекомендуется ограничиться рентгенографией органов грудной клетки.*

Допускается заменить КТ органов грудной клетки на рентгенографию органов грудной клетки, если оптимальный вариант лучевой диагностики не может быть проведен в течение 4 нед после установления диагноза.

КТ органов грудной клетки – стандартный метод оценки состояния легких, плевры, а при использовании в/в контрастирования – внутригрудных ЛУ и сосудов. КТ позволяет выявить опухолевое поражение легочной паренхимы, плевры, определить наличие плеврального выпота и тромбоэмболов в просвете ветвей легочных артерий после состоявшейся тромбоэмболии фрагментами опухолевого венозного тромба. Диагностическая точность рентгенографии органов грудной клетки ниже, чем КТ органов грудной клетки.

- Пациентам с подтвержденным диагнозом ПКР, имеющим нарушение почечной функции и/или единственную функционирующую почку, или билатеральное опухолевое поражение почек, и/или риск нарушения почечной функции вследствие сопутствующих заболеваний или состояний с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики **рекомендуется** проведение сцинтиграфии почек (динамической нефросцинтиграфии) [47–49].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** выполнение сцинтиграфии костей всего тела (остеосцинтиграфии) пациентам с ПКР и костными болями, переломами костей, повышением уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови, а также при наличии местно-распространенного или мПКР (стадии cT3a-T4 и/или N1, и/или M1) с целью выявления метастатического поражения костей скелета [50–54].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *с учетом того, что в большинстве случаев костные метастазы ПКР являются литическими, чувствительность метода недостаточно высокая [55]. Оптимальным методом диагностики костных метастазов при ПКР является КТ.*

- С целью подтверждения метастатического поражения костей у пациентов с ПКР с повышенным накоплением радиофармпрепарата (РФП) при сцинтиграфии костей всего тела (остеосцинтиграфии) с целью оптимизации объема лучевой диагностики **рекомендуется** проведение прицельной КТ и/или МРТ пораженных элементов скелета [50, 56–60].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: *если оптимальный вариант лучевой диагностики не может быть проведен в течение 4 нед после выявления синдрома повышенного накопления РФП при сцинтиграфии костей всего тела (остеосцинтиграфии), КТ и/или МРТ костей допускается заменить на прицельную рентгенографию костей.*

Диагностическая точность КТ и/или МРТ в подтверждении метастатического поражения костей с повышенным накоплением РФП выше, чем у рентгенографии костей скелета.

При сомнительных результатах стандартных методов исследований в определении костных метастазов, может использоваться позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) с туморотропными РФП (флудезоксиглюкозой (18F)) [18F] [61].

- Пациентам с ПКР, имеющих неврологические симптомы, **рекомендуется** проведение МРТ головного мозга с в/в контрастированием для выявления метастатического поражения головного мозга, за исключением случаев, когда проведение МРТ противопоказано, – в таких случаях МРТ может быть заменена на КТ головного мозга с в/в контрастированием [62–67].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *в случае невозможности выполнить МРТ головного мозга с в/в контрастированием (срок ожидания очереди на исследование >1 мес) допускается выполнить КТ головного мозга с в/в контрастированием. Не рекомендуется выполнение КТ головного мозга без в/в контрастирования.*

- **Рекомендуется** выполнение ангиографии сосудов почек с целью уточнения почечной ангиоархитектоники и особенностей артериального

кровоснабжения опухолевых очагов почечной паренхимы непосредственно перед эмболизацией почечной артерии у пациентов с ПКР [68–72].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Не рекомендуется** проведение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), с флудезоксиглюкозой [18F] для рутинной диагностики и стадирования заболевания у пациентов со впервые выявленным ПКР. ПЭТ/КТ может использоваться как дополнительная опция обследования при неоднозначных результатах других методов у пациентов с рецидивом ПКР после лечения или с генерализованным ПКР [32, 61, 73–79].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: *роль ПЭТ/КТ в диагностике ПКР и наблюдении за пациентами после проведенного лечения окончательно не ясна, поэтому ПЭТ/КТ в настоящее время не является стандартным методом исследования у пациентов с ПКР. По сравнению с КТ с в/в контрастированием ПЭТ/КТ с РФП имеет меньшую чувствительность в выявлении первичной опухоли ПКР, но бóльшую чувствительность в выявлении отдаленных метастазов.*

2.5. Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** чрескожная биопсия почки пациентам с генерализованным ПКР, кандидатам для малоинвазивного лечения опухолей почечной паренхимы, кандидатам для динамического наблюдения, пациентам с множественными злокачественными опухолями для верификации диагноза [80–85].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- **Рекомендуется** при выполнении чрескожной биопсии опухоли почки использование для навигации трансабдоминального УЗИ и/или КТ [82, 86–89].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется** проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала почек (или, при необходимости, материала метастазов) и/или цитологического исследования микропрепарата тканей почек (или, при необходимости, тканей метастазов)), в том числе при необходимости проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала почки с применением иммуногистохимических методов, с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [90–96].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: *объектом морфологического (патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала почек (или, при необходимости, материала метастазов) и/или цитологического исследования микропрепарата тканей (или, при необходимости, тканей метастазов)) является биоптат опухоли почки или метастаза ПКР либо операционный материал. Возможно использование цитологического и/или гистологического методов верификации диагноза.*

- **Рекомендации по выполнению гистологического исследования** [93–96]:

Биопсия опухоли почки

По материалу биопсии при микроскопическом исследовании врач-патологоанатом должен указать:

- гистологический тип опухоли;
- гистологическую градацию , если она применима;
- наличие саркоматоидной и рабдоидной дифференцировки;
- наличие некрозов.

При диагностике гистологического типа опухоли по биопсии имеются свои ограничения из-за лимитированности материала. По биоптатам нельзя диагностировать мультилокулярную кистозную опухоль с низким злокачественным потенциалом, светлоклеточную папиллярную почечно-клеточную опухоль и онкоцитому, так как их гистологическую картину имитируют некоторые злокачественные опухоли. В заключении

по материалу биопсии следует указать, что морфологические признаки соответствуют той или иной доброкачественной опухоли, однако окончательный диагноз по результатам биопсии невозможен.

Если при папиллярных новообразованиях G1-G2 не видна капсула, размер опухоли неизвестен провести дифференциальный диагноз между папиллярной аденомой и папиллярным ПКР невозможно. В этом случае следует дать заключение "папиллярная почечно-клеточная опухоль" с комментарием, что отличие аденомы от ПКР зависит от размера опухоли и наличии капсулы, которые невозможно полностью оценить в рамках биопсийного исследования.

В некоторых случаях из-за неоднородного строения онкоцитарные опухоли также не могут быть однозначно верифицированы по биопсии, что также требует соответствующих пояснений в заключении.

Почечно-клеточные опухоли, не поддающиеся окончательной классификации из-за необычной морфологической картины, саркоматоидного строения без признаков какого-либо гистологического типа или по другим причинам, следует отнести к ПКР БДУ.

Гистологическая градация при биопсии является не окончательной, а предварительной, поскольку может изменяться в материале нефрэктомии из-за частой неоднородности рака почки.

Резекция и нефрэктомия

При макроскопическом описании необходимо указать:

- количество опухолей;
- размеры опухоли (каждой опухоли);
- наличие инвазии в паранефральную клетчатку или клетчатку почечного синуса;
- состояние чашечно-лоханочной системы;
- состояние почечной вены.

Для микроскопического исследования необходимо взять:

- края резекции почечной вены и почечной артерии;
- край резекции мочеточника;
- опухоль с капсулой и паранефральной клетчаткой;
- опухоль с тканью почки;
- опухоль с лоханкой;
- опухоль с клетчаткой почечного синуса;

- опухоль 1 фрагмент на 1 см наибольшего размера опухоли;
- ткань почки вне опухоли;
- надпочечник.

В микроскопическом описании следует отразить:

- гистологический тип опухоли (ВОЗ, 2022);
- гистологическую градацию (G) опухоли (ВОЗ/ISUP), если это применимо;
- наличие саркоматоидной/рабдоидной дифференцировки;
- наличие некроза;
- распространение опухоли за пределы почки:
  - ✓ в околопочечную клетчатку;
  - ✓ за пределы фасции Героты;
  - ✓ в клетчатку почечного синуса;
- наличие опухолевых тромбов в мелких интраренальных сосудах (микроваскулярная инвазия);
- наличие опухолевых тромбов в сосудах с мышечной стенкой в почечном синусе и в почечной вене;
- распространение опухоли на надпочечник (непосредственное прорастание или метастаз);
- статус краев резекции;
- количество и статус лимфатических узлов;
- данные дополнительных исследований (иммуногистохимического, флуоресцентной *in situ* гибридизации) при их наличии.

В заключении необходимо указать гистологический тип опухоли (ВОЗ 2022), гистологическую градацию (если применимо), стадию по системе pTNM (2018), состояние крае резекции.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендовано** направление к врачу-генетику для решения вопроса о целесообразности более детального обследования и назначения молекулярно-генетической диагностики наследственного ПКР пациентам с наличием хотя бы одного из следующих критериев:
  - возраст пациента не превышает 46 лет;

- билатеральные и/или мультифокальные опухоли;
- наличие как минимум одного родственника 1-й или 2-й линии с ПКР;
- наличие близкого родственника с выявленной герминальной патогенной или вероятно патогенной мутацией в онкогене или гене-супрессоре;
- специфические признаки известного наследственного онкологического синдрома, при котором развивается ПКР: клинические и гистологические (см. далее) [97–101].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий:

Наследственные онкологические синдромы, при которых развиваются опухоли почки:

1. Синдром Хиппеля–Линдау *(VHL-синдром; OMIM 193300) – аутосомно-доминантный наследственный онкологический синдром с частотой 1:36 тыс. новорожденных и пенетрантностью 90 % к возрасту 65 лет. Опухоли могут развиваться в органах-мишенях в различном возрасте: наиболее часто встречаются сПКР (нередко мультифокальный и/или билатеральный), кисты почек и поджелудочной железы, гемангиобластомы центральной нервной системы и сетчатки (множественные ангиомы сетчатки), феохромоцитома надпочечника, параганглиома, гораздо реже – нейроэндокринные опухоли, опухоли эндолимфатического протока внутреннего уха, кистозные аденомы придатка яичка. Средний возраст манифестации заболевания – 25–30 лет. Самым частым проявлением VHL-синдрома является сПКР, он выявляется у 75 % пациентов. Выделяют VHL-синдром 1-го типа (без феохромоцитомы и с высоким риском развития ПКР) и 2-го типа (с феохромоцитомой). В свою очередь, VHL-синдром 2-го типа подразделяют на типы 2А (низкий риск ПКР), 2В (высокий риск ПКР) и 2С (только феохромоцитома). VHL-синдром обусловлен мутациями в гене VHL, который локализован в области 3p25. Молекулярно-генетическая диагностика VHL-синдрома заключается в идентификации инактивирующей герминальной мутации в гене VHL – причины заболевания. Основной метод анализа – полимеразная цепная реакция (ПЦР) с последующим секвенированием по Сэнгеру экзонов 1–3 гена VHL, что позволяет выявить точковую мутацию в 85 % семей с VHL-синдромом. При отрицательном результате*

секвенирования проводят поиск делеций VHL методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA).

2. Синдром Берта–Хогга–Дюбэ *(Birt–Hogg–Dube, BHDS; OMIM 135150) – аутосомно-доминантный онкологический синдром, основным проявлением которого более чем в 90 % случаев является развитие множественных фиброфолликулом. Они локализуются преимущественно на лице, шее и верхней части туловища. Примерно у 80 % больных развиваются легочные кисты, что приводит к спонтанному пневмотораксу. У 50 % пациентов с BHDS развиваются опухоли почки. В качестве минимальных диагностических критериев, позволяющих поставить предварительный диагноз BHDS, рассматривают: 1) присутствие не менее 2 характерных новообразований кожи, из которых как минимум одно гистологически подтверждено как фиброфолликулома после достижения пубертатного периода; 2) билатеральные (мультифокальные) кисты в базальных отделах легких, диагностированные до 40 лет, и наличие семейной истории заболевания; 3) билатеральные (мультифокальные) хромофобные или гибридные онкоцито-хромофобные опухоли почки при наследственном ПКР; 4) комбинация кожных, легочных и/или почечных симптомов BHDS у пациента и в его родословной. ПКР при этом синдроме часто мультифокальный, билатеральный, в большинстве случаев представлен хромофобной карциномой, реже описаны гибридные онкоцито-хромофобные опухоли и другие типы ПКР. Несмотря на то что фиброфолликуломы кожи считают наиболее частым проявлением BHDS, развитие опухолей (в том числе ПКР) у пациентов с этим синдромом, как правило, начинается лишь в среднем возрасте. У молодых пациентов ведущей BHDS-ассоциированной патологией является развитие легочных кист, которые начинают формироваться уже в подростковом возрасте, и уже к 40 годам в 30 % случаев BHDS в анамнезе имеется спонтанный пневмоторакс. BHDS развивается вследствие инактивирующих герминальных мутаций в гене-супрессоре FLCN, локализованном в области 17p11.2 и кодирующем фолликулин. Молекулярно-генетическая диагностика синдрома BHDS заключается в идентификации инактивирующей герминальной мутации FLCN – причины заболевания. Основной метод анализа – ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру экзонов 4–14 гена FLCN, которые кодируют полипептидную цепь. При отрицательном результате секвенирования анализ может быть дополнен поиском делеций FLCN методом MLPA.*

3. Наследственная папиллярная карцинома почки 1-го типа *(hereditary papillary renal cancer, HPRC; OMIM 605074) – аутосомно-доминантное заболевание,*

характеризующееся развитием множественных почечно-клеточных папиллярных карцином 1-го типа. Причина этой формы наследственного ПКР – активирующие мутации в онкогене MET, локализованном в районе 7q31 и кодирующем тирозинкиназный рецептор. Мутации MET при HPRC затрагивают структуру цитоплазматического домена рецептора и приводят к его конститутивной активации. Молекулярно-генетическая диагностика HPRC заключается в идентификации активирующей герминальной мутации в экзонах 15–21 гена MET с помощью ПЦР и секвенирования по Сэнгеру.

4. Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак *(hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer, HLRCC; OMIM 150800) – аутосомно-доминантный онкологический синдром с частотой 1:200 тыс. новорожденных, основным проявлением которого является развитие множественных лейомиом кожи и матки. Примерно у 15 % больных развивается ПКР, представленный папиллярными карциномами 2-го типа. Несмотря на то что ПКР не является основным проявлением HLRCC, манифестирует он в молодом возрасте – в среднем до 40 лет. В качестве минимальных диагностических критериев, позволяющих поставить предварительный диагноз HLRCC, рассматривают множественные лейомиомы кожи и матки (у женщин) и семейную историю заболевания, а также сочетание лейомиом и ПКР. HLRCC развивается вследствие инактивирующих герминальных мутаций в гене-супрессоре FH, локализованном в области 1q43 и кодирующем фумаратгидратазу – фермент цикла Кребса. Молекулярно-генетическая диагностика HLRCC заключается в идентификации герминальной инактивирующей мутации FH – причины заболевания. Основной метод анализа – ПЦР и секвенирование по Сэнгеру экзонов 1–10 гена FH. При отрицательном результате анализ этого гена может быть дополнен поиском делеций с помощью MLPA.*

5. Наследственная феохромоцитома/параганглиома *– редкий наследственный онкологический синдром, при котором могут развиваться опухоли почек различных типов. Заболевание обусловлено инактивирующими герминальными мутациями в генах SDHA, SDHB, SDHC, SDHD или SDHAF2, кодирующих сукцинатдегидрогеназный комплекс. Большинство описанных случаев связаны с мутациями SDHB и SDHD; иммуногистохимическое окрашивание на SDHB применяют в рутинной патоморфологической диагностике. Молекулярно-генетическая диагностика заключается в идентификации мутации – причины заболевания – в указанных выше генах семейства SDH с помощью ВПС.*

6. BAP1-ассоциированный онкосиндром *(BAP1 tumor predisposition syndrome, BAP1-TPDS; OMIM 614327) – редкий аутосомно-доминантный онкологический синдром, при котором развиваются мезотелиомы, меланомы, в части случаев – сПКР. BAP1-TPDS обусловлен герминальной мутацией в гене-супрессоре BAP1. Молекулярно-генетическая диагностика заключается в идентификации мутации BAP1 методом ВПС [102].*

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

Термины, описывающие процедуры в клинических рекомендациях, и возможные термины из действующей номенклатуры медицинских услуг приведены в приложении А3-2.

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинических рекомендациях, направлены на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяется в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкциях мер предосторожности при их применении; также возможна коррекция доз с учетом состояния пациента.

Наиболее эффективным методом лечения ПКР остается хирургический. Клинически локализованные формы ПКР (стадии cT1-T2N0M0) являются показанием к РП или радикальной нефрэктомии (РН). Новообразования, размер и локализация которых позволяют выполнить органосохраняющие операции, рассматриваются как показания к РП. Для остальных случаев методом выбора лечения клинически локализованного ПКР является РН.

Радикальная нефрэктомия – основной подход к лечению операбельных местно-распространенных форм заболевания (стадии cT3-T4N0-1M0). При распространении опухоли по просвету почечной вены и НПВ (категории cT3a-T4) объем операции расширяется до РН с тромбэктомией. Опухолевая инвазия соседних структур и органов (категория cT4) является показанием для их резекции.

Отобранным пациентам с солитарными и единичными метастазами рака почки рекомендуется полное хирургическое удаление первичной опухоли и метастатических

очагов. Пациентам с ПКР с множественными метастазами, относящимся к группе благоприятного прогноза IMDC, показана циторедуктивная нефрэктомия (цНЭ) до начала системной противоопухолевой терапии.

Около 1/3 заболевших на момент выявления опухоли почки имеют отдаленные метастазы. У 30 % пациентов, подвергнутых радикальному хирургическому лечению, в процессе дальнейшего наблюдения развивается диссеминация опухолевого процесса. В связи с этим около 50 % пациентов, страдающих ПКР, нуждаются или будут нуждаться в системной противоопухолевой терапии.

Для лечения неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного ПКР используются режимы системной лекарственной терапии, основанные на таргетных ингибиторах фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), мультикиназных ингибиторах рецепторов ростовых факторов, мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), агентах, блокирующих белок программируемой клеточной смерти лимфоцитов (PD-1) или его лиганд 1-го типа (PD-L1), а также антителах к цитотоксическому Т-лимфоциту 4-го типа (CTLA-4).

3.1. Хирургическое лечение

3.1.1. Резекция почки

- **Рекомендуется** выполнение резекции почки (РП), в том числе лапароскопической РП, у пациентов с клинически локализованными формами ПКР (стадии cT1-T2N0M0) в случаях, если размер и локализация опухоли позволяют выполнить органосохраняющие операции [103–108].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий (доказательная база): *РП сравнивали с РН в единственном рандомизированном исследовании III фазы, проведенном European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group (EORTC-GU), разработанном в дизайне non-inferiority («не хуже») и преждевременно закрытом из-за плохого набора пациентов (541 из 1300 запланированных рекрутов). В исследование включали пациентов с удобными для органосохраняющего вмешательства опухолями почечной паренхимы размерами <4 см. Анализ результатов был проведен согласно группе рандомизации и продемонстрировал тенденцию к уменьшению ОВ в группе РП по сравнению с РН при*

медиане наблюдения 9,3 года (отношение шансов (ОШ) 1,5; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,03–2,16; p = 0,03). Недостаточное количество рецидивов и смертей у незапланированно малого числа пациентов не позволило адекватно провести сравнение безрецидивной (БРВ) и специфической (СВ) выживаемости между группами [103].

Проведено несколько метаанализов исследований, сравнивающих РП и РН при клинически локализованных опухолях почечной паренхимы. Рабочая группа Cochrane Database of Systematic Reviews (2017) провела метаанализ данных 541 пациента с клинически локализованным раком паренхимы почки, подвергнутого органосохраняющему или органоуносящему лечению в рамках протокола EORTC 30904. При медиане наблюдения 9,3 года зарегистрировано увеличение риска смерти от любой причины при выполнении РП (ОШ 1,50; 95 % ДИ 1,03–2,18). Уровень доказательности исследования низкий [104].

Канадский метаанализ (2016) индивидуальных данных пациентов с раком паренхимы почки T1N0M0, вошедших в Canadian Kidney Cancer Information System, которым выполняли РП (n = 1615) или РН (n = 2358), не выявил достоверных различий времени до прогрессирования в группах (ОШ 1,17; 95 % ДИ 0,8–1,72; p = 0,42) [105]. В метаанализе (2017) 21 сравнительного исследования РН (n = 8620) и РП (n = 2584) при ПКР категорий cT1b-T2 отмечено снижение риска местного рецидива в группе РП (отношение рисков (ОР) 0,6; p <0,001), смерти от прогрессирования ПКР (отношение рисков (ОР) 0,58; p = 0,001) и смерти от любой причины (ОР 0,67; p = 0,005).

В субанализе 4 исследований, сравнивавших РП (n = 212) и РН (n = 1792) при категории cT2, органосохраняющий подход достоверно снижал риск рецидива (ОР 0,61; p = 0,004) и риск смерти от рака почки (ОР 0,65; p = 0,03) [106]. Последний к настоящему времени метаанализ (2019) 16 исследований, включивший данные 33 117 пациентов с раком паренхимы почки cT1b, показал, что РП обеспечивает сопоставимую с РН 10-летнюю БРВ и ОВ, уступая в отношении СВ (ОР 1,04; p <0,05) [107].

Доказана онкологическая безопасность применения эндоскопического доступа для РП при ПКР. Эндоскопическая РП ассоциирована с уменьшением интенсивности и длительности послеоперационного болевого синдрома, потребности в обезболивающих препаратах и длительности пребывания в стационаре [108].

***Показания к РП.** Выделяют абсолютные, относительные и элективные показания к РП. Абсолютными показаниями к органосохраняющему лечению считаются наличие опухоли единственной почки, в том числе единственной функционирующей, или*

двустороннее опухолевое поражение почек. К относительным показаниям относят опухоль почечной паренхимы при функционирующей контралатеральной почке у пациентов с сопутствующими заболеваниями, способными привести к ухудшению почечной функции (хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, сахарный диабет, АГ, атеросклероз сосудов, нефросклероз и др.). Элективные показания к органосохраняющему хирургическому лечению имеют пациенты с клинически локализованным ПКР (стадии cT1-T2N0M0) с интактной второй почкой.

Основные цели РП: *радикальность, морфологически подтвержденная отсутствием опухолевых клеток по краю разреза; минимальное снижение почечной функции за счет сохранения максимально возможного объема паренхимы и наименьшего времени ишемии и отсутствие специфичных осложнений, таких как кровотечение из зоны резекции и мочевой затек.*

При выполнении РП должны соблюдаться следующие принципы: *удобный доступ (допустимо использование открытого лапаротомного или внебрюшинного, эндоскопического – лапароскопического или ретроперитонеоскопического доступов); контроль почечных сосудов; удаление опухоли с прилежащей паранефральной клетчаткой в пределах визуально неизмененных тканей; герметичное ушивание собирательной системы и надежный гемостаз.*

- При сложностях выявления интрапаренхиматозных опухолей во время РП **рекомендуется** использование интраоперационного УЗИ [109–111].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.1.2. Радикальная нефрэктомия

- **Рекомендуется** выполнение РН, в том числе лапароскопической РН, у пациентов с клинически локализованным ПКР (стадии cT1-T2N0M0) при опухолях, не подходящих для РП, а также у пациентов с местно-распространенным ПКР (стадии cT3a-T4N0-1M0) [104–107, 112–117].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий (доказательная база): *онкологическая эффективность РН, в течение долгих лет являвшейся стандартом лечения любых опухолей почечной паренхимы,*

доказана в исторических сериях наблюдений [112], подтверждена результатами рандомизированного исследования EORTC 30904 [104] и последующих метаанализов [105–107].

Классический объем РН, включающий экстрафасциальное удаление опухолевопораженной почки с паранефральной клетчаткой, ипсилатеральным надпочечником и регионарными ЛУ, остается актуальным только для лечения местно-распространенного ПКР. При клинически локализованном раке паренхимы почки доказано, что удаление ипсилатерального надпочечника не влияет на ОВ и СВ [113, 114]. В связи со значительной вариабельностью путей лимфооттока от почек стандартных границ лимфодиссекции при ПКР не существует. По данным рандомизированного исследования EORTC 30881, сравнивающего результаты РН с рутинной лимфодиссекцией и без нее у пациентов с ПКР с визуально неизмененными забрюшинными ЛУ, частота выявления регионарных микрометастазов составила 3,3 %. Выполнение рутинной лимфодиссекции не влияло на выживаемость, но не приводило к увеличению частоты осложнений [115].

Доказана онкологическая безопасность применения эндоскопического доступа для РН. Лапароскопическая РН ассоциирована с уменьшением интенсивности и длительности послеоперационного болевого синдрома, потребности в обезболивающих препаратах и длительности пребывания в стационаре [116, 117].

***Показания к РН:** клинически локализованный ПКР (стадии cT1-T2N0M0) при опухолях, не подходящих для РП; местно-распространенный рак паренхимы почки (cT3a-T4N0-1M0).*

***Основная цель РН –** полное удаление всех определяемых опухолевых узлов.*

Принципы РН зависят от клинической стадии ПКР.

При выполнении РН у пациентов с клинически локализованным ПКР (стадии cT1-T2N0M0) следует использовать удобный для врача-хирурга доступ (предпочтение должно отдаваться лапароскопическому доступу). Объем операции должен включать удаление почки с паранефральной клетчаткой. При отсутствии радиологически определяемых опухолевых узлов в ипсилатеральном надпочечнике, подтвержденном при интраоперационной ревизии, адреналэктомия со стороны поражения почки не показана. Регионарная лимфаденэктомия может быть выполнена со стадирующей целью по решению оперирующего врача-хирурга.

При выполнении РН при местно-распространенном раке паренхимы почки (стадии cT3a-T4N0-1M0) должен быть использован чрезбрюшинный доступ (предпочтение должно отдаваться лапаротомии). Объем операции должен включать экстрафасциальное удаление почки с паранефральной клетчаткой и регионарными ЛУ (паракавальными и аортокавальными – при опухоли правой, парааортальными и аортокавальными – при опухоли левой почки). Ипсилатеральная адреналэктомия оправдана при наличии массивных опухолей, поражении верхнего полюса почки, подозрении на метастатическое или местно-инвазивное поражение надпочечника. Врастание опухоли почки в соседние органы служит показанием к их резекции.

3.1.3. Радикальная нефрэктомия, тромбэктомия

- **Рекомендуется** проведение РН и тромбэктомии пациентам с местно-распространенным ПКР с опухолевым венозным тромбозом почечной вены, НПВ, правого предсердия, правого желудочка сердца без или с инвазией стенок вен и/или эндокарда (стадии cT3a-T4N0-1M0) [23, 93, 118, 119].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий (доказательная база): *онкологическая эффективность РН, тромбэктомии доказана в сериях наблюдений [23, 118].*

В многоцентровом исследовании, включающем 63 пациентов, подвергнутых тромбэктомии при ПКР с тромбозом IV уровня по Novick в условиях искусственного кровообращения, было показано, что фармакохолодовая кардиоплегия позволяет снизить частоту осложнений с 37,5 до 8,3 % (p = 0,006) [119].

Показания к РН, тромбэктомии: *местно-распространенный рак почки с опухолевым венозным тромбозом почечной вены, НПВ, правого предсердия, правого желудочка сердца без или с инвазией стенок вен и/или эндокарда (cT3a-T4N0-1M0).*

Основные задачи, *стоящие перед операционной бригадой во время РН, тромбэктомии: 1) профилактика тромбоэмболии легочной артерии на этапе мобилизации НПВ; 2) радикальное удаление всех опухолевых масс; 3) профилактика массивной одномоментной кровопотери; 4) восстановление адекватного венозного оттока от контралатеральной почки и печени в НПВ, а также из системы НПВ в правое предсердие.*

Для решения поставленных задач ***следует соблюдать ряд основных принципов:*** *1) широкий доступ, обеспечивающий экспозицию пораженной почки и НПВ (с возможностью быстрой мобилизации интраперикардиальной НПВ и правого предсердия при тромбозе III−IV уровней); 2) доступ в забрюшинное пространство справа для контроля НПВ; 3) полная мобилизация почки с паранефрием до тромбэктомии; 3) циркулярная мобилизация тромбированной НПВ с перевязкой всех впадающих в нее коллатералей; 4) выполнение кавотомии, тромбэктомии в условиях «сухого» операционного поля за счет пережатия НПВ выше и ниже тромба, а также контралатеральной почечной вены (при тромбозе III−IV уровней также необходимо пережатие гепатодуоденальной связки); 5) тщательная визуальная ревизия внутренней поверхности НПВ после тромбэктомии и полное удаление резидуальных опухолевых очагов; 6) реконструкция НПВ (с сохранением нормальной анатомии венозного русла или без него); 7) для безопасного контроля верхушки тромба, уходящего в правые отделы сердца, целесообразно использование искусственного кровообращения (предпочтительно с холодовой кардиоплегией).*

3.1.4. Циторедуктивная нефрэктомия

- Отобранным пациентам с генерализованным ПКР **рекомендуется** выполнение цНЭ, в том числе лапароскопической цНЭ, с полным удалением всех опухолевых очагов в забрюшинном пространстве (нефрэктомии с забрюшинной лимфаденэктомией и/или резекцией соседних органов), с целью улучшения результатов лекарственной противоопухолевой терапии [120–130].

Уровень убедительности рекомендаций − B (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий (доказательная база): *в течение 2 десятилетий цНЭ в комбинации с лекарственной терапией оставалась стандартом лечения мПКР, обеспечивая преимущество в показателях ОВ по сравнению с системной цитокиновой и таргетной терапией, по данным 2 рандомизированных [123, 124] и нескольких крупных ретроспективных исследований [125, 126]. Ретроспективный анализ (n = 1658) показал, что цНЭ достоверно увеличивает ОВ только у пациентов с 4 факторами риска IMDC или менее [126]. Результаты рандомизированного исследования III фазы CARMENA, включившего 43 % пациентов группы плохого прогноза по классификации MSKCC,*

*продемонстрировали, что цНЭ с последующим назначением сунитиниба** не уступает таргетной терапии сунитинибом** в отношении ОВ. Медианы ОВ в группах составили 13,9 и 18,4 мес соответственно с ОР смерти 0,89 и 95 % ДИ 0,71−1,10, что не превышает фиксированный лимит non-inferiority 1,2, заложенный дизайном клинического протокола [127]. Эксплоративный анализ вторичных целей рандомизированного исследования EORTC SURTIME показал, что отсроченная цНЭ после индукционной терапии сунитинибом** у больных группы промежуточного прогноза улучшает показатели ОВ по сравнению с немедленной цНЭ (медиана ОВ 32,4 и 15,0 мес соответственно, ОР 0,57 (95 % ДИ 0,34−0,95), p = 0,032) [128]. Роль цНЭ у пациентов с мПКР, получающих иммунотерапию ингибиторами PD-(L)1 и CTLA-4, не изучалась.*

В ретроспективных сериях наблюдений показано, что удаление максимально возможного объема опухоли во время цНЭ коррелирует с ОВ [129, 130].

***Показания к цНЭ:** наличие технически удаляемой первичной опухоли у пациентов с ПКР, способных перенести хирургическое вмешательство, относящихся к:*

- *группе хорошего прогноза IMDC;*
- *группе промежуточного прогноза MSKCC и получавших индукционную таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы (TKI) с эффектом;*
- *любой прогностической группе при наличии симптомов первичной опухоли, угрожающих жизни, или высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений со стороны первичной опухоли (некупируемая гематурия, флотирующий опухолевый венозный тромб и др.);*
- *любой прогностической группе при наличии потенциально удалимых солитарных или единичных метастазов.*

***Цель:** улучшить результаты системного лечения мПКР.*

***Принципы:** во время цНЭ необходимо стремиться к полному удалению всех опухолевых очагов в забрюшинном пространстве, включая опухолево пораженную почку и регионарные метастазы.*

3.1.5. Удаление местных рецидивов и метастазов рака почки

- **Рекомендуется** хирургическое удаление метастазов рака почки у пациентов с ПКР с солитарными или единичными (≤2) метастазами любой локализации,

которые могут быть радикально удалены одномоментно или последовательно с первичной опухолью [131–134].

Уровень убедительности рекомендаций − В (уровень достоверности доказательств − 2).

Комментарий (доказательная база): *В зависимости от локализации метастазов и состояния пациентов могут быть выполнены хирургические вмешательства: адреналэктомия открытая или эндоскопическая (в том числе адреналэктомия, или адреналэктомия с резекцией соседних органов), забрюшинная лимфаденэктомия, резекция печени, резекция легкого (в том числе видеоассистированная атипичная резекция легкого), медиастинальная лимфаденэктомия (в том числе медиастинальная лимфаденэктомия с использованием видеоэндоскопических технологий), удаление новообразования мягких тканей, удаление костного метастаза, микрохирургическое удаление новообразований головного мозга и др.*

По данным ретроспективных серий наблюдений и систематизированного обзора публикаций, удаление солитарных и единичных метастазов существенно увеличивает выживаемость по сравнению с историческим контролем и улучшает качество жизни пациентов с ПКР [131–134].

Показания: *ПКР с солитарными или единичными (≤2) метастазами любой локализации, которые могут быть радикально удалены одномоментно или последовательно с первичной опухолью. У отобранных пациентов с диссеминированным ПКР с симптомными метастазами в кости или головной мозг допустимо удаление метастазов данных локализаций с паллиативной целью.*

Основная цель: *удаление всех определяемых опухолевых очагов, вторичная – улучшение качества жизни.*

Удаление костных метастазов выполняется для коррекции и предотвращения патологических переломов, сохранения двигательной активности, устранения болей, ликвидации компрессии спинного мозга при метастазах в позвоночник. Удаление метастазов из головного мозга сопровождается практически полным симптоматическим выздоровлением и значимым улучшением качества жизни.

- У отобранных пациентов с генерализованным ПКР с симптомными метастазами в кости или головной мозг рекомендуется удаление метастазов данных локализаций с паллиативной целью [135–138].

Уровень убедительности рекомендаций − B (уровень достоверности доказательств − 3).

3.2. Альтернативы хирургическому лечению первичной опухоли у пациентов с почечно-клеточным раком

3.2.1. Динамическое (активное) наблюдение

- **Рекомендуется** динамическое (активное) наблюдение ПКР стадии cT1aN0M0 у отдельных пациентов старше 75 лет и/или имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, обусловливающие ожидаемую продолжительность жизни <5 лет и/или ассоциированные с высоким операционным риском [139–146].

Уровень убедительности рекомендаций − A (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий (доказательная база): *в популяционных исследованиях продемонстрировано достоверное увеличение опухолевоспецифической выживаемости у пациентов с ПКР, подвергнутых хирургическому лечению, по сравнению с нехирургическим [141, 142]. Однако у пациентов старше 75 лет удаление опухоли не было ассоциировано с преимуществом СВ [143–145]. В 1 популяционном исследовании группа пациентов, находившихся под динамическим наблюдением, была старше, имела бóльшую частоту сопутствующих заболеваний, ассоциированных с потенциальным уменьшением функциональной переносимости хирургического вмешательства, по сравнению с оперированными пациентами. Летальность, не обусловленная ПКР, была достоверно выше у пациентов, не получавших хирургического лечения, чем у оперированных [142].*

Динамическое наблюдение за пациентами с малыми опухолями почек продемонстрировало низкий темп увеличения новообразований и невысокую частоту метастазирования (1−2 %). При среднесрочном наблюдении не отмечено достоверных различий в показателях ОВ между оперированными и находящимися под динамическим наблюдением пациентами. Не зарегистрировано значимого отрицательного влияния динамического наблюдения на частоту и степень тяжести депрессий и тревожности пациентов [146].

Показания к динамическому наблюдению: *ПКР cT1aN0M0 у пациентов старше 75 лет и/или имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания,*

обусловливающие ожидаемую продолжительность жизни <5 лет и/или ассоциированные с высоким операционным риском.

Цель: *избежать выполнения хирургического вмешательства и ассоциированных с ним рисков осложнений и смерти у пациентов, для которых ПКР cT1aN0M0 является клинически незначимым.*

Принципы: *динамическое наблюдение подразумевает регулярную (1 раз в 12 мес) оценку размеров опухоли почки с помощью одного и того же метода визуализации. Отсутствие изменений позволяет продолжать динамическое наблюдение; рост опухоли является показанием к хирургическому лечению.*

3.2.2. Выжидательная тактика

- **Рекомендуется** выжидательная тактика при операбельном клинически локализованном или местно-распространенном ПКР стадии cT1-T4N0-1M0 у пациентов, имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, ассоциированные с крайне высоким операционным риском [147].

Уровень убедительности рекомендаций − C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий (доказательная база): *исследований, касающихся оценки результатов применения выжидательной тактики при ПКР, нет. Можно предположить, что они могут перекликаться с данными, касающимися динамического наблюдения у пациентов старше 75 лет.*

Показания: *операбельный клинически локализованный или местно-распространенный ПКР стадий cT1-T4N0-1M0 у пациентов, имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, ассоциированные с крайне высоким операционным риском.*

Цель: *избежать выполнения хирургического вмешательства и ассоциированных с ним рисков осложнений и смерти у пациентов, не имеющих жизнеугрожающих осложнений ПКР.*

Принципы: *после первичной оценки степени распространенности ПКР и определения операционного риска проводится только контроль симптомов опухолевого процесса. Радиологическая визуализация требуется только при развитии симптомов*

опухоли почки, не поддающихся консервативному лечению. Хирургическое лечение выполняется только по жизненным показаниям.

3.2.3. Аблация

- **Рекомендуется** проведение минимально-инвазивных методов лечения радиочастотной аблации (РЧА) опухоли почки с ультразвуковой и/или КТ-навигацией или криоаблации новообразования почки у отдельных пациентов с ПКР стадии cT1aN0M0 в возрасте старше 75 лет и/или имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, обусловливающие ожидаемую продолжительность жизни <5 лет и/или ассоциированные с высоким операционным риском [148–159].

Уровень убедительности рекомендаций − А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий (доказательная база): *метаанализ данных 3974 пациентов, подвергнутых аблации (РЧА или криоаблации) или РП, показал бóльшую летальность от любых причин (ОР 2,11) и от рака почки (ОР 3,84) при использовании аблативного лечения. Частота местных рецидивов и метастазирования в группах не различалась. Частота осложнений была ниже в группе аблации по сравнению с РП (13 и 17,6 % соответственно, p <0,05). РП оказалась ассоциированной с достоверно бóльшим снижением скорости клубочковой фильтрации по сравнению с аблацией [148].*

В другом метаанализе продемонстрирована сопоставимая частота осложнений и снижения скорости клубочковой фильтрации у пациентов, подвергнутых РП и РЧА. Частота местных рецидивов была выше после РЧА, чем после хирургического лечения (ОР 1,81), а частота развития метастазов в группах оказалась одинаковой [149].

В 3 ретроспективных исследованиях сравнивали РЧА и хирургическое лечение при ПКР стадии cT1a и не выявили различий выживаемости между группами [150–152]. В ретроспективном исследовании, сравнивавшем РЧА и РП при ПКР T1b, результаты аблативного лечения при медиане наблюдения 78 мес уступали таковым при хирургическом вмешательстве [153].

В 4 исследованиях сравнивали результаты перкутанной и лапароскопической РЧА при ПКР. Частота осложнений процедуры не зависела от доступа. В 3 исследованиях не выявлены различия в частоте рецидивов и СВ между группами [154–156], в 1 серии

наблюдений отмечено увеличение частоты неполной абляции при использовании перкутанного доступа [157]. Однако в 3 сравнительных исследованиях не было обнаружено различий по рецидивам или опухолевоспецифической выживаемости.

В 2 исследованиях сравнивали РЧА и криоаблацию и не выявили различий частоты осложнений, а также ОВ, СВ и БРВ между группами; в одной серии наблюдений частота длительного местного контроля над опухолью оказалась выше после РЧА, во второй, напротив, − после криоаблации [158, 159].

Доказана техническая возможность выполнения микроволновой термоаблации, лазерной абляции и абляции фокусированной ультразвуковой волной высокой интенсивности. Эти методики являются экспериментальными и в широкой клинической практике применяться не должны.

Показания: *ПКР cT1aN0M0 у пациентов старше 75 лет и/или имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, обусловливающие ожидаемую продолжительность жизни <5 лет и/или ассоциированные с высоким операционным риском.*

Цель: *достичь длительного локального контроля над опухолью, избежав выполнения хирургического вмешательства и ассоциированных с ним рисков осложнений и смерти.*

Принципы: *возможно применение РЧА и криоаблации ПКР. Другие методы аблации опухоли (микроволновая, лазерная или аблация высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком) могут применяться только в рамках клинических исследований. Аблативное лечение может осуществляться перкутанным или лапароскопическим доступом. Перед выполнением аблативной операции необходима биопсия опухоли. Контроль процедуры производится путем визуализации зоны воздействия с помощью камеры, введенной в брюшную полость, или лучевой навигации (УЗИ, КТ или МРТ). В опухоль вводятся зонды, обеспечивающие охлаждение/оттаивание при криоаблации или перегревание при РЧА.*

- При проведении аблации опухолей почки **рекомендуется** использование интраоперационного УЗИ для выявления интрапаренхиматозных опухолей и/или дополнительных опухолей почек [160, 161].

Уровень убедительности рекомендаций − С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.3. Лучевая терапия

- **Не рекомендуется** проведение стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) первичной опухоли и экстракраниальных метастазов ПКР в рутинной клинической практике вне клинических исследований [134].

Уровень убедительности рекомендаций − В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *конвенционная лучевая терапия неэффективна при ПКР. Роль СТЛТ в лечении метастазов рака почки изучена недостаточно, в связи с чем рекомендуется только при метастазировании в головной мозг (см. ниже).*

3.3.1. Стереотаксическая лучевая терапия у больных почечно-клеточным раком с метастазами в головной мозг

- **Рекомендуется** СТЛТ на область солитарных или единичных метастазов ПКР в головном мозге у пациентов без экстракраниальных метастазов или с возможностью контроля метастазов других локализаций с помощью лекарственной противоопухолевой терапии [134, 162, 163].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий (доказательная база): *в исследовании, включившем 88 пациентов ПКР с метастазами в головной мозг, сравнивали СТЛТ, облучение всего головного мозга и их комбинацию. СТЛТ обеспечивала бóльшую частоту интрацеребрального контроля над опухолью и ОВ. Дополнительное облучение всего головного мозга после СТЛТ не увеличивало частоту локального контроля и 2-летнюю ОВ [162].*

В другом исследовании сравнивали фракционированную СТЛТ и удаление метастазов из головного мозга с последующей его лучевой терапией. Выживаемость пациентов, получавших СТЛТ, была недостоверно выше, чем в хирургической группе; частота локального контроля в лечебных группах была одинаковой [163].

Показания: *солитарные или единичные метастазы в головном мозге у пациентов без экстракраниальных метастазов или с возможностью контроля метастазов других локализаций с помощью лекарственной противоопухолевой терапии.*

Цель: *длительный контроль над интракраниальными метастазами и ликвидация или снижение интенсивности обусловленных ими неврологических симптомов.*

3.3.2. Лучевая терапия у пациентов с почечно-клеточным раком с метастазами в кости

- **Рекомендуется** лучевая терапия у пациентов с генерализованным ПКР с интенсивным болевым синдромом, обусловленным костными метастазами, с целью снижения интенсивности боли и улучшения качества жизни [134, 164, 165].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств − 2).

Комментарий (доказательная база): *в исследовании, сравнивавшем однократное облучение (в суммарной очаговой дозе >24 Гр) и гипофракционное облучение пациентов с ПКР с метастазами в кости, отмечено достоверное увеличение 3-летней выживаемости без местного прогрессирования в группе, получившей лучевую терапию в 1 фракции [164]. В другой серии наблюдений сравнивали СТЛТ и конвенционную лучевую терапию у пациентов с метастазами ПКР в позвоночник. Выраженность болей, частота объективных ответов (ЧОО), время до снижения интенсивности болей в группах не различались [165].*

Показания: *интенсивные костные боли, обусловленные метастазами, у пациентов с ПКР.*

Цель: *снизить интенсивность болей и улучшить качество жизни.*

Принципы: *СТЛТ не является методом контроля над опухолью и должна быть дополнена системной противоопухолевой терапией.*

3.4. Лекарственная терапия

ПКР – гетерогенная группа новообразований, исходящих из коркового слоя почки, составляющая около 90 % всех опухолей данной локализации. В настоящее время выделено несколько вариантов рака паренхимы почки, характеризующихся специфическими молекулярно-генетическими особенностями, среди которых доминирует светлоклеточный тип (сПКР) (80 %); гораздо реже встречаются несветлоклеточные варианты рака паренхимы почки (нПКР) (папиллярный (10−15 %), хромофобный (5 %) и редкие разновидности ПКР (<1 %)). Поэтому сПКР был выбран в качестве основного объекта для изучения

особенностей туморогенеза и поиска потенциальных мишеней для системного противоопухолевого лечения.

Поиск эффективных режимов терапии ПКР долго был безрезультатным в связи с химиорезистентностью данной опухоли, обусловленной гиперэкспрессией белка множественной лекарственной устойчивости. Рак паренхимы почки – иммуногенная опухоль, и до 2005 г. стандартным подходом к лечению неоперабельных местно-распространенных и диссеминированных форм заболевания являлась цитокиновая иммунотерапия (интерферон альфа-2b** (ИФН-α**), интерлейкин-2), ассоциированная с низкой ЧОО и короткой беспрогрессивной выживаемостью (БПВ) [166]. Популяция пациентов с ПКР прогностически разнородна. По данным MSKCC прогноз пациентов, получающих цитокиновую терапию, определяется количеством независимых факторов риска ОВ (соматический статус, время от диагноза до лечения, уровни гемоглобина, лактатдегидрогеназы и скорректированного по альбумину кальция), и все пациенты могут быть разделены на группы хорошего (0 факторов), промежуточного (1−2 фактора) и плохого (>2) прогноза [14].

Изучение специфики путей внутриклеточной передачи сигнала при сПКР позволило разработать антитела к VEGF (бевацизумаб**) и тирозинкиназным доменам рецепторов VEGF и других ростовых факторов (TKI) (сунитиниб**, пазопаниб**, сорафениб**, акситиниб**, ленватиниб**, кабозантиниб**), а также препараты, ингибирующие mTOR (эверолимус**), которые начали входить в стандарты лечения распространенного сПКР с 2005 г. Анализ данных 645 получавших таргетную терапию пациентов, проведенный IMDC, позволил разработать прогностическую шкалу, основанную на наличии и количестве факторов риска ОВ (уровни гемоглобина, скорректированного по альбумину кальция, нейтрофилов и тромбоцитов, соматический статус и время от диагноза до лечения). Пациенты, не имеющие (0) факторов риска, относятся к группе хорошего, 1−2 фактора – промежуточного и >2 факторов – плохого прогноза [15]. В настоящее время именно данная классификация является одним из основных критериев выбора лечебной тактики.

Дальнейшие исследования привели к разработке эффективных режимов, основанных на иммуноонкологических препаратах, способных точечно блокировать межклеточную передачу противоиммуногенного сигнала (ингибировать рецептор программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD-1) (ниволумаб**, пембролизумаб**) или его лиганд 1-го типа (PD-L1) (авелумаб**) и CTLA-4 (ипилимумаб**)).

Результаты последних исследований, продемонстрировавших увеличение ОВ больных сПКР, получавших новые режимы терапии, по сравнению с предшествующим стандартом привели к коренному пересмотру клинических рекомендаций.

3.4.1. Лекарственные препараты с доказанной эффективностью у пациентов с почечно-клеточным раком, зарегистрированные на территории Российской Федерации, и режимы их дозирования

Рекомендации по назначению и применению указанных ниже лекарственных препаратов представлены в подразделе 3.4.2.

1. Антиангиогенные препараты
   a. Моноклональные антитела (антитела к VEGF)

i. Бевацизумаб**

Бевацизумаб** − гуманизированные антитела, связывающие изоформы VEGF-A. Доза бевацизумаба** 10 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 нед. Препарат назначается в сочетании с ИФН-α** с постепенной эскалацией дозы последнего от 3 млн ЕД 3 раза в нед подкожно в течение 1-й недели терапии, до 6 млн ЕД 3 раза в нед подкожно в течение 2-й недели терапии и до 9 млн ЕД 3 раза в нед подкожно в течение 3-й и последующих нед терапии. При плохой переносимости ИФН-α** разовая доза его может быть снижена до 6 млн ЕД или 3 млн ЕД.

   b. Ингибиторы протеинкиназы (мультикиназные ингибиторы)

i. Сорафениб**

Сорафениб** – пероральный мультикиназный ингибитор, угнетающий активность серин-треониновой киназы Raf-1, B-Raf, рецепторов VEGF 2-го типа (VEGFR2) и PDGF (PDGFR), FMS-подобной тирозинкиназы-3 и c-KIT. Препарат назначается в монорежиме, суточная доза составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Она назначается в 2 приема (2 таблетки 2 раза в сутки). При необходимости доза препарата может быть снижена до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день.

ii. Сунитиниб**

Сунитиниб** – пероральный мультикиназный ингибитор ростовых факторов PDGFR, VEGFR, c-KIT и FMS-подобной тирозинкиназы 3, обладающий

противоопухолевой и антиангиогенной активностью. Препарат назначается в монорежиме, его доза составляет 50 мг/сут в течение 4 нед с последующим перерывом в течение 2 нед (режим 4/2). Полный цикл терапии составляет 6 нед. При необходимости доза препарата может быть снижена на 12,5 мг, до 37,5 мг/сут. У пациентов с плохой индивидуальной переносимостью режима 4/2 допустимо назначение сунитиниба** в дозе 50 мг/сут в течение 2 нед с последующим перерывом в течение 1 нед (режим 2/1).

iii. Пазопаниб**

Пазопаниб** − пероральный селективный ингибитор тирозинкиназ, VEGFR, PDGFR и c-KIT. Препарат назначается в монорежиме, его доза составляет 800 мг 1 раз в сутки. При необходимости суточная доза препарата может быть уменьшена или увеличена с шагом 200 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг и минимальная суточная доза не должна быть ниже 400 мг.

iv. Акситиниб**

Акситиниб** – пероральный высокоаффинный ингибитор тирозинкиназ, блокирующий VEGFR1–3. Препарат назначается в монорежиме или в комбинации с ингибиторами PD(L)-1 (пембролизумаб** 200 мг 1 раз в 3 нед или 400 мг 1 раз в 6 нед или #авелумаб** 10 мг/кг или авелумаб** 800 мг 1 раз в 2 нед). Как при назначении монотерапии акситинибом**, так и при использовании комбинаций на основе данного препарата начальная доза акситиниба** составляет 5 мг 2 раза в сутки с интервалом между приемами 12 ч. Пациентам, переносящим препарат в начальной дозе (5 мг 2 раза в сутки) без развития нежелательных явлений (НЯ) выше II степени тяжести согласно Общим критериям оценки степени тяжести нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) в течение 2 последовательных недель, при условии, что артериальное давление не превышает 150/90 мм рт. ст. и нет необходимости в приеме стандартной гипотензивной терапии, возможно повышение дозы до 7 мг 2 раза в сутки. Затем с использованием тех же критериев пациентам, переносящим акситиниб** в дозе 7 мг 2 раза в сутки, возможно дальнейшее повышение дозы препарата до максимальной – 10 мг 2 раза в сутки. При необходимости допускается снижение дозы акситиниба** до 3 мг 2 раза в сутки, затем – до 2 мг 2 раза в сутки.

v. Ленватиниб**

Ленватиниб** – пероральный мультикиназный ингибитор FGFR1–4, VEGFR1–3, PDGFR-α, а также рецепторов RET, KIT. Суточная доза ленватиниба** зависит от состава назначаемой комбинации.

В комбинации с эверолимусом** 5 мг/сут суточная доза ленватиниба** составляет 18 мг (1 капсула 10 мг и 2 капсулы 4 мг) 1 раз в сутки. При необходимости суточная доза препарата может быть уменьшена или увеличена с шагом 4 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 18 мг, а минимальная суточная доза не должна быть ниже 10 мг.

В комбинации с пембролизумабом** 200 мг 1 раз в 3 нед или 400 мг 1 раз в 6 нед суточная доза ленватиниба** составляет 20 мг (2 капсулы 10 мг) 1 раз в сутки. При необходимости суточная доза препарата может быть уменьшена или увеличена с шагом 4 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 20 мг, а минимальная суточная доза не должна быть ниже 10 мг.

vi. Кабозантиниб**

Кабозантиниб** – пероральный мультикиназный ингибитор VEGFR1–3, AXL, MET (рецептор фактора роста гепатоцитов), а также RET, рецепторов факторов роста стволовых клеток KIT, FLT3, ROS1, MER, TYRO3, TRKB и TIE-2. При назначении монотерапии кабозантинибом** суточная доза составляет 60 мг 1 раз в сутки. При необходимости доза препарата может быть уменьшена или увеличена с шагом 20 мг, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг, и минимальная суточная доза не должна быть ниже 20 мг.

При назначении в комбинации с ниволумабом** 240 мг 1 раз в 2 нед или 480 мг 1 раз в 4 нед суточная доза кабозантиниба** составляет 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости доза препарата может быть уменьшена до 20 мг.

2. Селективные иммунодепрессанты, ингибирующие mTOR
   a. Эверолимус**

Эверолимус** – пероральный ингибитор mTOR, блокирующий белковый комплекс TORC-1. Препарат назначается как в монорежиме, так и в комбинации с ленватинибом**. Рекомендуемая доза для монотерапии составляет 10 мг 1 раз в сутки. При необходимости доза препарата может быть снижена до 5 мг/сут.

В комбинации с ленватинибом** эверолимус** назначается в дозе 5 мг/сут. Редукция дозы не предусмотрена.

3. Иммуномодуляторы

a. Иммуностимуляторы: интерфероны

i. ИФН-α**

ИФН-α** – провоспалительный цитокин, назначается в комбинации с бевацизумабом**. ИФН-α** назначается в стартовой дозе 3 млн ЕД 3 раза в нед подкожно в течение 1-й недели терапии. При отсутствии тяжелых НЯ доза повышается до 6 млн ЕД 3 раза в нед подкожно в течение 2-й недели терапии и до 9 млн ЕД 3 раза в нед подкожно в течение 3-й и последующих недели терапии. При плохой переносимости ИФН-α** разовая доза препарата может быть снижена до 6 млн ЕД или 3 млн ЕД.

b. Ингибиторы PD-1

i. Ниволумаб**

Ниволумаб** – моноклональное антитело к PD-1. Препарат может назначаться в монорежиме или в составе комбинаций с ипилимумабом** или кабозантинибом**.

В качестве монотерапии ниволумаб** вводится в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 нед или 480 мг каждые 4 нед в/в в виде 30-минутной или 60-минутной инфузии.

В комбинации с ипилимумабом** ниволумаб** вводится в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба** в дозе 1 мг/кг в тот же день в виде 30-минутной в/в инфузии, каждые 3 нед, всего 4 введения. Далее проводится монотерапия препаратом ниволумаб** в дозе 3 мг/кг или 240 мг – 1-е введение через 3 нед после последнего совместного введения, далее каждые 2 нед или в дозе 480 мг – 1-е введение через 6 нед после последнего совместного введения, далее каждые 4 нед.

В комбинации с кабозантинибом** 40 мг/сут ниволумаб** назначается в дозе 240 мг каждые 2 нед или 480 мг каждые 4 нед в/в капельно.

Редукция дозы ниволумаба** не предусмотрена.

ii. Пембролизумаб**

Пембролизумаб** – моноклональное антитело к PD-1. Препарат может использоваться в составе комбинаций с акситинибом** (5 мг 2 раза в сутки) или

ленватинибом** (20 мг/сут). Пембролизумаб** назначается в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед или 400 мг 1 раз в 6 нед. Редукция дозы пембролизумаба** не предусмотрена.

c. Ингибиторы PD-L1

i. Авелумаб**

Авелумаб** – человеческий иммуноглобулин G1 (IgGl), моноклональное антитело, направленное против PD-L1. Препарат назначается в дозе 800 мг в/в капельно в течение 1 ч 1 раз в 2 нед или в эквивалентной дозировке согласно инструкции по применению в комбинации с акситинибом** 5 мг 2 раза в сутки перорально. Редукция дозы авелумаба** не предусмотрена.

d. Ингибиторы CTLA-4

i. Ипилимумаб**

Ипилимумаб** – моноклональное тело к CTLA-4. Рекомендуемая доза ипилимумаба** − 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед, 4 введения. Назначается в комбинации с ниволумабом** в дозе 3 мг/кг или ниволумабом** #240 мг 1 раз в 3 нед в/в капельно, 4 введения. Далее проводится монотерапия препаратом ниволумаб** в дозе 3 мг/кг или 240 мг – 1-е введение через 3 нед после последнего совместного введения, далее каждые 2 нед или в дозе 480 мг – 1-е введение через 6 нед после последнего совместного введения, далее каждые 4 нед. Редукция дозы ипилимумаба** не предусмотрена.

3.4.2. Принципы назначения лекарственной терапии у пациентов с почечно-клеточным раком

3.4.2.1. Неоадъювантная системная терапия

- Неоадъювантная системная терапия ПКР **не рекомендуется** к применению в рутинной клинической практике вне клинических исследований в связи с тем, что в настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования по данному вопросу [167−169].

Уровень убедительности рекомендаций − С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: (доказательная база): *неоадъювантная таргетная терапия при клинически локализованном и местно-распространенном ПКР направлена на уменьшение размеров первичной опухоли для увеличения шансов выполнить органосохраняющее вмешательство или радикально удалить почку с опухолью. В ряде серий наблюдений и рандомизированных исследованиях продемонстрировано уменьшение размеров опухолевых узлов на фоне неоадъювантного лечения TKI [168, 169]. Однако группы пациентов, получавших таргетную терапию до операции, малы, а клинические исследования включали небольшое число больных и относились ко II фазе испытаний. Ингибиторы иммунных контрольных точек в неоадъювантном режиме не изучены. Для подтверждения эффективности и безопасности данной лечебной тактики необходимы крупные рандомизированные исследования.*

3.4.2.2. Адъювантная системная терапия

- После радикального хирургического лечения больных светлоклеточным ПКР промежуточного и высокого риска рецидива (T2N0M0G4, T3-4NлюбаяM0Glюбая, TлюбаяN1M0Glюбая), а также после радикального хирургического лечения пациентов с отдаленными метастазами светлоклеточного ПКР в качестве альтернативы динамическому наблюдению рекомендовано проведение адъювантной иммунотерапии пембролизумабом** 200 мг каждые 3 недели в течение 12 месяцев. Решение принимается индивидуально исходя из клинической ситуации. [262].

Уровень убедительности рекомендаций − А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий (доказательная база): *проведение адъювантной терапии цитокинами пациентам после РН не способствует улучшению их выживаемости. Адъювантная терапия ИФН-α** у радикально оперированных пациентов с неметастатическим ПКР не оказывала влияния на БРВ и ОВ по данным 2 рандомизированных исследований [172, 173]. Целесообразность проведения адъювантной терапии таргетными препаратами изучали в нескольких рандомизированных исследованиях, однако ни в одном из них не было продемонстрировано преимуществ как в ОВ, так и в БПВ. Только в 1 из 4 рандомизированных исследований, сравнивавших адъювантную терапию TKI и наблюдение, была достигнута первичная цель. В*

*исследовании S-TRAC продемонстрировано достоверное увеличение БРВ у радикально оперированных пациентов с ПКР группы высокого риска прогрессирования, получавших адъювантную терапию сунитинибом**, по сравнению с плацебо [174]. Однако ранее опубликованное исследование ASSURE не подтвердило увеличение БРВ и ОВ при использовании адъювантной терапии сунитинибом** или сорафенибом** по сравнению с плацебо [175]. Коренные различия данных 2 рандомизированных исследований, а также отрицательные результаты рандомизированных исследований пазопаниба** и акситиниба** в адъювантном режиме наряду с отсутствием преимуществ ОВ во всех исследованиях и высокой частотой НЯ, ассоциированных с терапией сунитинибом**, ставят под сомнение целесообразность и безопасность использования адъювантной антиангиогенной терапии [176, 177]. Адъювантная иммунотерапия ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа (ниволумаб**, пембролизумаб**) изучалась в трех РКИ III фаз. Исследования атезолизумаба** (IMmotion 010) и ниволумаба** (CheckMate 914) оказались отрицательными [260, 261]. РКИ III фазы KEYNOTE-564 (n 994), сравнивавшее адъювантную терапию пембролизумабом** и наблюдение у пациентов со светлоклеточном ПКР групп промежуточного и высокого риска прогрессирования, продемонстрировало значимое преимущество БРВ (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,53-0,87) и ОВ (ОШ 0,54; 95% ДИ: 0,30-0,96) в группе активного лечения. Частота НЯ 3 степени и выше в группах пембролизумаба** и наблюдения составила 32,4% и 17,7% соответственно [262].*

Показания к динамическому наблюдению: *пациенты со светлоклеточным ПКР групп промежуточного риска рецидива (T2N0M0G4, T3-4$N_{любая}$M0$G_{любая}$) подлежат диспансерному наблюдению.*

Цель: *избежать раннего прогрессирования.*

Принципы: *динамическое наблюдение подразумевает регулярное (через 3, 6 и 12 мес. после радикального хирургического лечения.) контрольное обследование с помощью одного и того же метода визуализации. Отсутствие изменений позволяет продолжать динамическое наблюдение.*

3.4.2.3. Системная терапия местно-распространенного неоперабельного и генерализованного почечно-клеточного рака

3.4.2.3.1. Результаты исследований системной противоопухолевой терапии, обосновывающие выбор лечебного режима у пациентов с почечно-клеточным раком

Исследования терапии 1-й линии

В 2 рандомизированных исследованиях III фазы, сравнивавших комбинацию бевацизумаба** и ИФН-α** с монотерапией ИФН-α** в 1-й линии терапии распространенного сПКР у пациентов групп благоприятного и промежуточного прогноза MSKCC, перенесших нефрэктомию, было продемонстрировано преимущество БПВ в группе комбинированного лечения (8,4 мес против 4,9 мес и 10,4 мес против 5,5 мес соответственно) [178, 179]. Однако ни в одном протоколе достоверного различия в показателях ОВ между группами отмечено не было. Терапия бевацизумабом** была ассоциирована с развитием НЯ, свойственных антиангиогенным препаратам, таких как слабость (76 %) и АГ (13 %). Специфичным для бевацизумаба** НЯ оказалась протеинурия (22 %) [179].

В исследовании III фазы, сравнивавшем сунитиниб** и ИФН-α** в 1-й линии терапии диссеминированного сПКР у пациентов групп благоприятного и промежуточного прогноза MSKCC после удаления первичной опухоли, было продемонстрировано достоверное преимущество сунитиниба** в отношении времени до прогрессирования (11 и 5 мес соответственно; p <0,000 001). Показатели ОВ в группах не достигли статистически значимых различий (26,4 и 21,8 мес соответственно; p = 0,05). Помимо АГ (24 %), диареи (53 %) и ладонно-подошвенного синдрома (20 %) терапия сунитинибом** оказалась ассоциирована с несколько бóльшим риском развития гематологической токсичности, чем при использовании другой антиангиогенной терапии (нейтропения – 37 %) [180].

Пазопаниб** сравнивали с плацебо в рандомизированном исследовании III фазы, включившем пациентов с распространенным сПКР групп промежуточного и хорошего прогноза MSKCC, перенесших нефрэктомию с терапией ИФН-α** или без нее. В группе пазопаниба** было достигнуто достоверное преимущество БПВ по сравнению с группой плацебо как у пациентов, ранее не получавших терапии (11,1 и 2,8 мес соответственно), так и у пациентов с опухолями, резистентными к цитокинам (9,2 и 4,2 мес соответственно) [181]. Назначение пазопаниба** не увеличивало ОВ. Терапия пазопанибом** была ассоциирована с развитием характерных для TKI НЯ, таких как диарея (63 %), слабость (55

%) и АГ (46 %). Специфичным НЯ, ассоциированным с терапией пазопанибом**, являлась печеночная токсичность (элевация активности аланинаминотрансферазы – 31 %) [182].

Открытое рандомизированное клиническое исследование II фазы CABOSUN (*n* = 157) было направлено на изучение сравнительной эффективности и безопасности кабозантиниба** и сунитиниба** в 1-й линии терапии диссеминированного сПКР у пациентов групп плохого и промежуточного прогноза IMDC. Кабозантиниб** достоверно увеличивал БПВ по сравнению с сунитинибом** (8,6 мес против 5,3 мес соответственно). ЧОО достигла 20 % в группе кабозантиниба** и 9 % в группе сунитиниба**. Все подтвержденные объективные ответы были частичными. При медиане наблюдения 30,8 мес медиана ОВ достоверно не различалась между группами, хотя оказалась несколько выше в группе кабозантиниба** по сравнению с сунитинибом** (26,6 мес против 21,2 мес соответственно). Частота НЯ III–IV степеней тяжести была сопоставима между группами кабозантиниба** и сунитиниба** (68 и 65 % соответственно). Редукция дозы кабозантиниба** (58 %) требовалась чаще, чем дозы сунитиниба** (49 %), однако отмена лечения вследствие тяжелой токсичности была показана равной доле пациентов в обеих группах (21 и 22 % соответственно) [184].

Ниволумаб** в комбинации с ипилимумабом** сравнивали с сунитинибом** в 1-й линии терапии распространенного сПКР в рандомизированном исследовании III фазы CheckMate 214, первичными целями которого являлись ОВ, БПВ и ЧОО у пациентов групп промежуточного и плохого прогноза IMDC. У данной категории больных при медиане наблюдения 48 мес комбинированная иммунотерапия продемонстрировала достоверное преимущество ОВ (медиана 48,1 и 26,6 мес соответственно), БПВ (медиана 11,2 и 8,3 мес соответственно) и ЧОО (42 и 27 %, включая полный ответ у 10,4 и 1,4 % больных соответственно) по сравнению с группой контроля. У подгруппы больных с саркоматоидной дифференцировкой опухоли комбинация обеспечивала значимое преимущество ОВ ($p = 0{,}0004$) и БПВ ($p = 0{,}0093$) по сравнению с сунитинибом** [185]. НЯ, ассоциированные с комбинированной иммунотерапией или монотерапией сунитинибом**, были зарегистрированы у 94 и 97,4 %, достигли III–IV степеней тяжести у 48 и 64 %, являлись поводом для отмены лечения у 22 и 12 % и были сочетаны с причиной смерти 8 и 4 пациентов соответственно [186].

Пембролизумаб** в комбинации с акситинибом** сравнивали с сунитинибом** в 1-й линии терапии распространенного сПКР в рамках рандомизированного исследования III фазы KEYNOTE-426. Комбинированная терапия обеспечивала убедительное

преимущество ОВ (медиана 45,7 и 40,1 мес соответственно; p <0,001), БПВ (медиана 15,7 и 11,1 мес соответственно; p <0,0001) по сравнению с сунитинибом**. Различия выживаемости достигли статистической значимости в группах промежуточного и плохого прогноза. ЧОО в группе пембролизумаба** с акситинибом** оказалась значимо выше, чем в группе контроля (60,4 и 39,6 %, включая полный ответ у 10,0 и 3,5 % больных соответственно). У подгруппы больных с саркоматоидной дифференцировкой опухоли комбинация по сравнению с сунитинибом** обеспечивала значимое преимущество ЧОО (58,8 и 31,5 %), БПВ (медиана не достигнута и 8,4 мес), но не ОВ. НЯ регистрировали в группах комбинации и сунитиниба** с одинаковой частотой (96,3 и 97,6 % соответственно), включая НЯ III−V степеней тяжести (62,9 и 58,1 % соответственно). Наиболее частыми тяжелыми НЯ, ассоциированными с терапией пембролизумабом** и акситинибом**, являлись АГ, элевация активности трансаминаз и диарея [187].

Авелумаб** в комбинации с акситинибом** сравнивали с сунитинибом** в 1-й линии терапии распространенного сПКР в рамках рандомизированного исследования III фазы JAVELIN Renal 101. Первичными целями являлись БПВ и ОВ у больных с PD-L1-позитивными опухолями (PD-L1+), вторичными – БПВ и ОВ у всех пациентов. Комбинированная терапия обеспечивала значимое преимущество БПВ как у больных с опухолями PD-L1+ (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,47–0,70), так и во всей популяции исследования (медиана БПВ 13,9 и 8,5 мес соответственно; ОР 0,66; p <0,0001). ОВ была сопоставима в группах исследования, как во всей популяции (ОР 0,88; 95% ДИ 0,75-1,04), так и у пациентов с ПКР PD-L1+ (ОР 0,86; 95% ДИ 0,70-1,06). ЧОО в группе комбинации достигла 59,7%, что превышает 32,0% в группе сунитиниба**. У больных с саркоматоидным компонентом в опухоли авелумаб** с акситинибом** по сравнению с сунитинибом** значимо увеличивали ЧОО [188]. Наиболее частыми НЯ у больных, получавших авелумаб** с акситинибом**, являлись диарея (62 %), слабость (53 %), гипертензия (50%), костно-мышечная боль (40 %), тошнота (34 %), мукозиты (34 %), ладонно-подошвенный синдром (33 %) и дисфония (31 %). Чаще всего III–IV степеней тяжести достигали АГ (26 %) гепатотоксичность (9 %) и диарея (8 %) [189].

Пембролизумаб** в комбинации с ленватинибом** и ленватиниб** в комбинации с эверолимусом** сравнивали с сунитинибом** в 1-й линии терапии распространенного сПКР в рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-581/CLEAR. Первичной целью исследования являлась БПВ, вторичными – ОВ и ЧОО. БПВ была значимо выше в группе больных, получавших пембролизумаб** с ленватинибом**, по сравнению с

пациентами, получавшими сунитиниб** (медиана 23,9 и 9,2 мес соответственно; p <0.001), а также в группе больных, получавших ленватиниб** в комбинации с эверолимусом**, по сравнению с пациентами, получавшими сунитиниб** (медиана 14,7 и 9,2 мес соответственно; p <0.001). ОВ оказалась выше при использовании пембролизумаба** с ленватинибом** по сравнению с назначением сунитиниба** (p = 0,005); различия результатов между группами ленватиниба** с эверолимусом** и сунитиниба** не достигли статистической значимости (p = 0,30). ЧОО была значимо выше у больных, получавших комбинации пембролизумаба** с ленватинибом** (71 %) и ленватиниба** с эверолимусом** (53,5 %), по сравнению с пациентами, получавшими сунитиниб** (36,1 %) (p <0,0001 для всех). Наиболее частыми НЯ у больных, получавших пембролизумаб** с ленватинибом**, являлись диарея (61,4 %), гипертензия (55,4 %), гипотиреоз (47,2 %), снижение аппетита (40,3 %), слабость (40,1 %) и тошнота (35,8 %). НЯ достигли III степени тяжести и выше у 82,4 % пациентов данной группы [190].

Ниволумаб** в комбинации с кабозантинибом** сравнивали с сунитинибом** в 1-й линии терапии сПКР в рамках рандомизированного исследования III фазы CheckMate 9ER, первичной конечной точкой которого являлась БПВ, вторичными – ОВ и ЧОО. При медиане наблюдения 18,1 мес медиана БПВ составила 16,6 мес в группе комбинации и 8,3 мес в группе сунитиниба** (p <0,001); 12-месячная ОВ достигла 85,7 и 75,6 % соответственно (p = 0,001). Объективный ответ был зарегистрирован у 55,7 % больных, получавших ниволумаб** с кабозантинибом**, и у 27,1 % пациентов, которым назначался сунитиниб** (p <0,001). У больных с саркоматоидным компонентом в опухоли ниволумаб** с кабозантинибом** по сравнению с сунитинибом** значимо увеличивали ОВ, БПВ и ЧОО. НЯ III степени тяжести и выше отмечены у 75,3 % больных в группе комбинации. Наиболее распространенными видами токсичности, ассоциированными с терапией ниволумабом** с кабозантинибом**, являлись диарея (57 %), ладонно-подошвенный синдром (38 %), гипотиреоз (33 %), АГ (30 %) и слабость (27 %); самыми частыми тяжелыми НЯ – АГ (11 %), ладонно-подошвенный синдром (8 %) и диарея (6 %) [191].

Исследования 2-й линии терапии

Пазопаниб** и сорафениб** продемонстрировали преимущество БПВ по сравнению с плацебо в рандомизированных исследованиях III фазы, сунитиниб** – в исследовании II фазы [181, 192, 193].

В исследовании III фазы сравнивали эффективность применения сорафениба** и плацебо после прогрессирования, отмеченного на фоне проведения предшествующей системной иммунотерапии. БПВ в группе сорафениба** оказалась достоверно выше, чем в группе плацебо (5,5 и 2,8 мес соответственно), что транслировалось в статистически незначимое увеличение ОВ (17,8 и 14,3 мес соответственно). Сорафениб** чаще, чем другие антиангиогенные препараты, вызывал развитие кожной токсичности (ладонно-подошвенный синдром – 33 %, сыпь – 28 %, алопеция – 27 %) [192].

Эверолимус** сравнивали с плацебо во 2-й и последующих линиях терапии сПКР, резистентного к предшествующему антиангиогенному лечению, в рандомизированном исследовании III фазы RECORD-1. Эверолимус** продемонстрировал преимущество БПВ по сравнению с плацебо (4,9 и 1,9 мес соответственно) во всех подгруппах пациентов независимо от количества линий и вида предшествующей терапии, но не влиял на ОВ. Специфическими НЯ на фоне терапии эверолимусом** являлись стоматит (42 %), инфекция (13 %), пульмонит (14 %) и такие лабораторные отклонения, как гипергликемия (8 %) и гиперлипидемия (18 %) [194].

В рандомизированном исследовании III фазы AXIS акситиниб** обеспечивал значимо бóльшую БПВ, чем сорафениб**, у пациентов, ранее получавших ИФН-α** (12,1 и 6,5 мес соответственно) и сунитиниб** (6,7 и 4,7 мес соответственно), не давая достоверного выигрыша у немногочисленных пациентов, которым ранее назначались бевацизумаб** с ИФН-α** и темсиролимус. Акситиниб** чаще всего вызывал развитие таких НЯ, как АГ (40 %), диарея (55 %), слабость (39 %); отмечена возможность кумулятивной токсичности последовательной терапии TKI [195].

В исследовании III фазы METEOR, включившем больных распространенным ПКР, прогрессирующим на фоне или после 1 и более линий VEGF-таргетной терапии, кабозантиниб** сравнивали с эверолимусом**. ЧОО в группах кабозантиниба** и эверолимуса** составила 17 и 3 % соответственно. Кабозантиниб** продемонстрировал убедительное увеличение БПВ (7,4 и 3,8 мес соответственно; p <0,0001), которое транслировалось в преимущество ОВ (21,4 и 16,5 мес соответственно; p <0,001). Частота НЯ в группах кабозантиниба** и эверолимуса** не различалась (100 и 99 % соответственно). Наиболее частыми тяжелыми НЯ на фоне терапии кабозантинибом** были АГ (15 %), диарея (13 %) и слабость (11 %); редукция дозы кабозантиниба** потребовалась в 60 %, прекращение лечения из-за НЯ – в 9,1 % случаев [196].

Рандомизированное исследование II фазы 205 включило 153 пациентов со сПКР, прогрессирующим после 1 линии антиангиогенной терапии, рандомизированных в 3 лечебных группы, в которых назначали ленватиниб**, эверолимус** или ленватиниб** в комбинации с эверолимусом**. Комбинированная таргетная терапия обеспечивала достоверное преимущество БПВ (14,6 мес) по сравнению с монотерапией ленватинибом** (7,4 мес) и эверолимусом** (5,5 мес). Различия БПВ привели к увеличению ОВ в группе комбинированного лечения по сравнению с монотерапией ленватинибом** и эверолимусом** (25,5, 19,1 и 15,4 мес соответственно). Частота НЯ на фоне комбинированной таргетной терапии составила 74,5 % при частоте осложнений III–IV степеней тяжести, достигшей 35,3 %. Профиль токсичности ленватиниба** с эверолимусом** в исследовании 205 был комбинированным и включал НЯ, свойственные как TKI, так и блокаторам mTOR [197].

Ниволумаб** сравнивали с эверолимусом** во 2-й линии терапии распространенного сПКР, резистентного к антиангиогенной терапии, в рамках рандомизированного исследования III фазы CheckMate 025. Ниволумаб** достоверно увеличивал ОВ (15,8 и 19,7 мес соответственно; p = 0,0005) и ЧОО (21,5 и 3,9 % соответственно; p <0,0001) по сравнению с эверолимусом**, не оказывая влияния на БПВ (4,6 и 4,4 мес соответственно; p = 0,11). Преимущество ОВ в группе иммунотерапии не зависело от статуса PD-L1. Наиболее частыми НЯ, ассоциированными с терапией ниволумабом**, являлись слабость (33 %), тошнота (14 %), зуд (14 %), диарея (12 %) и снижение аппетита (12 %) [198].

Наиболее распространенным вариантом нПКР является папиллярный рак. Лекарственная терапия нПКР не изучалась в рандомизированных исследованиях III фазы. В программах расширенного доступа было показано, что прогноз пациентов с нПКР хуже, чем у пациентов со светлоклеточными опухолями.

В однорукавном исследовании II фазы KEYNOTE-B61 у пациентов с несветлоклеточным ПКР (n 158), получавших пембролизумаб** с ленватинибом**, ЧОО достигла 50,6% при частоте ПО 8,2%, медиана ВБП составила 17,9 месяца, медиана ОВ не достигнута при 18-месячной ОВ 72,5%. Эффективность режима не зависела от гистологического варианта несветлоклеточного ПКР [257].

В рандомизированном исследовании II фазы SWOG 1500, сравнивавшем три MET-ингибитора, включая кабозантиниб**, с сунитинибом** при папиллярном ПКР, только

кабозантиниб** продемонстрировал значимое преимущество в показателях БПВ по сравнению с сунитинибом** (9,2 и 5,6 мес соответственно; $p = 0,02$) [199].

В однорукавном исследовании II фазы у пациентов с несветлоклеточным ПКР (n 47; когорта 1 – папиллярный, неклассифицируемый и транслокационный ПКР, когорта 2 – хромофобный ПКР), получавших ниволумаб** с кабозанитинибом**, ЧОО в когорте 1 достигла 47,5%, медиана ВБП составила 12,5 месяца, медиана ОВ – 28 месяцев. ЧОО в когорте 2 равнялась 0% [258].

Пембролизумаб** показал умеренную эффективность при нПКР в когорте B исследования II фазы KEYNOTE-427, включившем 165 больных (папиллярным ПКР – 71,5 %, хромофобным ПКР – 12,7 % и неклассифицируемым ПКР – 15,8 %). ЧОО у всех пациентов составила 26,7 %, медиана длительности ответа – 29,0 мес. ЧОО у пациентов с папиллярным ПКР достигла 28,8 %, хромофобным ПКР – 9,5 % и неклассифицируемым ПКР – 30,8 %. Медиана БПВ всех больных равнялась 4,2 мес, ОВ – 28,9 мес [200].

Ниволумаб** в комбинации с ипилимумабом** изучались при нПКР в когорте 2 исследования II фазы CheckMate 920, включившей 50 больных (неклассифицируемым ПКР – 42,3 %, папиллярным ПКР – 34,6 %, хромофобным ПКР – 13,5 %, другими вариантами нПКР – 9,6 %). ЧОО у всех пациентов составила 19,6 %, медиана БПВ – 3,7 мес, медиана ОВ – 21,2 мес [201].

Имеются данные об эффективности эверолимуса**, сунитиниба** и сорафениба** при нПКР [183, 202−204]. В исследовании RAPTOR медиана БПВ у пациентов с папиллярным ПКР 1 и 2-го типов, получавших эверолимус**, составила 3,7 мес [205]. В рандомизированном исследовании II фазы ESPN ($n = 73$), сравнивавшем эверолимус** и сунитиниб** при нПКР, медиана БПВ в группах составила 4,1 и 6,1 мес соответственно ($p >0,05$). На основании результатов систематического анализа, включившего данные исследований ESPN, RECORD-3 и ASPEN, сунитиниб** и − в меньшей степени – эверолимус** могут являться допустимыми опциями для лечения этой группы пациентов [206].

Результаты ключевых исследований, определяющих алгоритм выбора терапии у больных ПКР, консолидированы в табл. 3.

Таблица 3. Результаты ключевых исследований лекарственной терапии при ПКР

Препарат	Препарат в группе контроля	Название клинического исследования	Автор	Первичная цель	*N* пациентов	БПВ			ОВ			ЧОО, %	
						Медиана, мес		ОР (95 % ДИ)	Медиана, мес		ОР (95 % ДИ)		
						Группа исследования	Группа контр		Группа исследования	Группа конт		Группа иссле	Группа конт

							оля			роля		дования	роля
1-я линия													
Сунитиниб**	#ИФН-α**	–	Motzer 2007, 2009	БПВ	750	11	5	0,42 (0,32–0,54)	26,4	21,8	0,82 (0,67–1,00)	31	6
Бевацизумаб** + ИФН-α**		AVOREN	Escudier 2007, 2010	БПВ	649	10.2	5,4	0,61 (0,51–0,73)	23,3	21,3	0,86 (0,72–1,04)	31	13
Пазопаниб**	Плацебо	VEG105192	Sternberg 2010, 2013	БПВ	435	9,2	4,2	0,46 (0,34–0,62)	22,9	20,5	0,91 (0,71–1,16)	30	3
Пазопаниб**	Сунитиниб**	COMPARZ	Motzer 2013, 2014	БПВ	1110	8,4	9,5	1,05 (0,99–1,02)	28,3	29,3	0,92 (0,79–1,06)	31	25
Бевацизумаб** + ИФН-α**	#ИФН-α**	CALGB 90 206	Rini 2008, 2010	ОВ	732	8,5	5,2	0,71 (0,61–0,83)	18,3	17,4	0,86 (0,73–1,01)	26	13
Кабозантиниб**	Сунитиниб**	CABOSUN	Choueiri 2017	БПВ	157	8,6	5,3	0,48 (0,31–0,74)	26,6	21,2	0,79 (0,53–1,2)	20	9
Ниволумаб** + ипилимумаб**	Сунитиниб**	CheckMate 214	Albiges, 2020	ОВ, БПВ, ЧОО при плохом и промежуточном прогнозе IMDC	1096	11,2	8,3	0,74 (0,62–0,88)	48,1	26,6	0,65 (0,54–0,78)	42	27
Пембролизумаб** + акситиниб**	Сунитиниб**	KEYNOTE-426	Rini, 2021	ОВ, БПВ	861	15,7	11,1	0,68 (0,58-0,80)	42-мес. 57,5 %	42-мес 48,5 %	0,73 (0,60–0,88)	60,4	39,6
Авелумаб** + акситиниб**	Сунитиниб**	JAVELIN Renal 101	Motzer 2024	БПВ, ОВ при PD-L1+	886	13,9	8,5	0,66 (0,56-0,77)	44,8	38,9	0,88 (0,75-1,04)	59,7	32,0
Пембролизумаб** + ленватиниб**	Сунитиниб**	KEYNOTE-581/ CLEAR	Motzer, 2021	БПВ	1069	23,9	9,2	0,39 (0,32–0,49)	24-мес. 79,2%	24-мес. 70,4 %	0,66 (0,49–0,88)	71,0	36,1
Ниволумаб** + кабозантиниб**	Сунитиниб**	CheckMate 9ER	Choueiri, 2021	БПВ	651	16,6	8,3	0,51 (0,41–0,64)	12-мес. 85,7%	12-мес. 75,6 %	0,60 (0,40–0,89)	55,7	27,1
2-я линия													
Эверолимус**	Плацебо	RECORD-1	Motzer 2008, 2010	БПВ	410	4,9	1,9	0,33 (0,25–0,43)	14,8	14,4	0,87 (0,65–1,17)	1,8	0
Сорафениб**	Плацебо	TARGET	Escudier 2007, 2009	ОВ	903	5,5	2,8	0,44 (0,35–0,55)	17,8	15,2	0,88 (0,74–1,04)	2	0
Акситиниб**	Сорафениб**	AXIS	Rini 2011	БПВ	723	6,7	4,7	0,66 (0,55–0,81)	20,1	19,2	0,97 (0,80–1,17)	19	9
Ленватиниб** + эверолимус**	Эверолимус**	205	Motzer 2015,2016	БПВ	153	14,6	5,5	0,40 (0,24–0,68)	25,5	15,4	0,51 (0,3–0,88)	35	0
Кабозантиниб**	Эверолимус**	METEOR	Choueiri 2015, 2016	БПВ	658	7,4	3,9	0,51 (0,41–0,62)	21,4	16,5	0,66 (0,53–0,83)	17	3
Ниволумаб**	Эверолимус**	CheckMate 025	Motzer 2015	ОВ	821	4,6	4,4	0,88 (0,75–1,03)	25,8	19,7	0,74 (0,63–0,88)	21,5	3,9

3.4.2.3.2. Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с местно-распространенным неоперабельным и генерализованным почечно-клеточным раком

- **Рекомендовано** при выборе схемы противоопухолевой терапии ПКР использовать критерии селекции пациентов, получающих наибольшую клиническую

пользу, выделенные на основании анализа клинической эффективности и целесообразности проведения лекарственного лечения злокачественных новообразований с применением шкалы оценки масштаба клинической пользы (Magnitude of Clinical Benefit Scale, MCBS) Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) [259].

Уровень убедительности рекомендаций − А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *критерии селекции пациентов с распространенным ПКР, получающих наибольшую клиническую пользу от режимов противоопухолевого лечения, представлены в табл. П5 Приложения Б.*

- В 1-й линии терапии сПКР группы хорошего прогноза IMDC **рекомендуется** предпочтительное назначение:

  - монотерапии пазопанибом** (пазопаниб** 800 мг/сут перорально ежедневно) [181, 182, 207, 208] или

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

  - монотерапии сунитинибом** (сунитиниб** 50 мг/сут перорально ежедневно в течение 4 нед с интервалом между циклами 2 нед) [180, 208].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

- В 1-й линии терапии сПКР групп промежуточного и плохого прогноза IMDC **рекомендуется** предпочтительное назначение:

  - комбинации ниволумаба** с ипилимумабом** (ниволумаб** 3 мг/кг или #ниволумаб 240 мг в/в капельно и ипилимумаб** 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед; Далее проводится монотерапия препаратом ниволумаб** в дозе 3 мг/кг или 240 мг – 1-е введение через 3 нед после последнего совместного введения, далее каждые 2 нед или в дозе 480 мг – 1-е введение через 6 нед после последнего совместного введения, далее каждые 4 нед [186, 209, 210, 255] или

Уровень убедительности рекомендаций − А (уровень достоверности доказательств – 2).

- комбинации пембролизумаба** с акситинибом** (пембролизумаб** в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед или 400 мг 1 раз в 6 нед, акситиниб** 5 мг 2 раза в сутки перорально ежедневно) [187, 209, 210, 249] или

Для пембролизумаба 200 мг: Уровень убедительности рекомендаций − B (уровень достоверности доказательств – 2).**

Для пембролизумаба 400 мг: Уровень убедительности рекомендаций − C (уровень достоверности доказательств –4).**

- комбинации пембролизумаба** с ленватинибом** (пембролизумаб** в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед в комбинации с ленватинибом** 20 мг/сут перорально ежедневно) [190, 249] или

Уровень убедительности рекомендаций − A (уровень достоверности доказательств – 2).

- комбинации ниволумаба** с кабозантинибом** (ниволумаб** в дозе 240 мг в/в капельно 1 раз в 2 нед или 480 мг 1 раз в 4 нед в комбинации с кабозантинибом** 40 мг/сут перорально ежедневно) [191, 251].

Для ниволумаба 240 мг: Уровень убедительности рекомендаций − A (уровень достоверности доказательств – 2).**

Для ниволумаба 480 мг: Уровень убедительности рекомендаций − C (уровень достоверности доказательств – 4).**

- В качестве альтернативы в 1-й линии терапии сПКР в группах промежуточного и плохого прогноза IMDC **рекомендуется** назначение:

- комбинации авелумаба** с акситинибом** (авелумаб** в дозе #10 мг/кг или авелумаб** 800 мг в/в капельно в течение 1 ч 1 раз в 2 нед, акситиниб** 5 мг 2 раза в сутки перорально) [189, 254] или

Уровень убедительности рекомендаций − B (уровень достоверности доказательств – 2).

○монотерапии кабозантинибом** (кабозантиниб** 60 мг/сут перорально ежедневно) [184, 209, 211].

Уровень убедительности рекомендаций − B (уровень достоверности доказательств – 2).

- В 1-й линии терапии ПКР с саркоматоидной дифференцировкой **рекомендуется** предпочтительное назначение:

  - комбинации ниволумаба** с кабозантинибом** (ниволумаб** 240 мг каждые 2 нед или 480 мг каждые 4 нед в/в капельно и кабозантиниб** 40 мг/сут) [191, 251] или

Уровень убедительности рекомендаций − A (уровень достоверности доказательств – 2).

Для ниволумаба 480 мг: Уровень убедительности рекомендаций − C (уровень достоверности доказательств – 4).**

- комбинации пембролизумаба** с акситинибом** (пембролизумаб** в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед или 400 мг 1 раз в 6 нед, акситиниб** 5 мг 2 раза в сутки перорально ежедневно) [187, 249].

Для пембролизумаба 200 мг: Уровень убедительности рекомендаций − B (уровень достоверности доказательств – 2).**

Для пембролизумаба 400 мг: Уровень убедительности рекомендаций − C (уровень достоверности доказательств –4).**

- В 1-й линии терапии ПКР с саркоматоидной дифференцировкой пациентам групп промежуточного и плохого прогноза IMDC **рекомендуется** предпочтительное назначение комбинации ниволумаба** с ипилимумабом** (ниволумаб** 3 мг/кг или #ниволумаб** 240 мг в/в капельно и ипилимумаб** 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед Далее проводится монотерапия препаратом ниволумаб** в дозе 3 мг/кг или 240 мг – 1-е введение через 3 нед после последнего совместного введения, далее каждые 2 нед или в дозе 480 мг – 1-е введение через 6 нед после последнего совместного введения, далее каждые 4 нед [186, 209, 210, 255].

Уровень убедительности рекомендаций − А (уровень достоверности доказательств – 2).

- В качестве альтернативы в 1-й линии терапии ПКР с саркоматоидной дифференцировкой **рекомендуется** назначение:

  ○комбинации авелумаба** с акситинибом** (авелумаб** в дозе #10 мг/кг или авелумаб** 800 мг в/в капельно в течение 1 ч 1 раз в 2 нед, акситиниб** 5 мг 2 раза в сутки перорально) [188, 254] или

Уровень убедительности рекомендаций − В (уровень достоверности доказательств – 2).

- комбинации пембролизумаба** с ленватинибом** (пембролизумаб** в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед или 400 мг 1 раз в 6 нед в комбинации с ленватинибом** 20 мг/сут перорально ежедневно) [190,250].

Уровень убедительности рекомендаций − В (уровень достоверности доказательств – 2).

- В 1-й линии терапии всех гистологических вариантов несветлоклеточного ПКР **рекомендуется** предпочтительное назначение комбинации пембролизумаба** с ленватинибом** (пембролизумаб** в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед в комбинации с ленватинибом** 20 мг/сут перорально ежедневно) [257].

Уровень убедительности рекомендаций − В (уровень достоверности доказательств – 3).

- В 1-й линии терапии несветлоклеточного папиллярного ПКР **рекомендуется** предпочтительное назначение монотерапии кабозантинибом** (кабозантиниб** 60 мг/сут перорально ежедневно) [199].

Уровень убедительности рекомендаций − В (уровень достоверности доказательств – 2).

- В качестве альтернативы в 1-й линии терапии нПКР **рекомендуется** назначение:

  - комбинации ниволумаба** с кабозантинибом** (ниволумаб** 240 мг каждые 2 нед или 480 мг каждые 4 нед в/в капельно и кабозантиниб** 40 мг/сут) [258] или

Уровень убедительности рекомендаций − С (уровень достоверности доказательств – 4).

- монотерапии пембролизумабом** (пембролизумаб** в дозе 200 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед или 400 мг 1 раз в 6 нед) [200, 249] или

Уровень убедительности рекомендаций − С (уровень достоверности доказательств – 4).

- комбинации ниволумаба** с ипилимумабом** (ниволумаб** 3 мг/кг или #ниволумаб** 240 мг в/в капельно и ипилимумаб** 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. Далее проводится монотерапия препаратом ниволумаб** в дозе 3 мг/кг или 240 мг – 1-е введение через 3 нед после последнего совместного введения, далее каждые 2 нед или в дозе 480 мг – 1-е введение через 6 нед после последнего совместного введения, далее каждые 4 нед [186, 201, 209, 210, 256] или

Уровень убедительности рекомендаций − С (уровень достоверности доказательств – 4).

- монотерапии сунитинибом** (сунитиниб** 50 мг/сут перорально ежедневно в течение 4 нед с интервалом между циклами 2 нед) [203,252] или

Уровень убедительности рекомендаций − А (уровень достоверности доказательств – 2).

- монотерапии #эверолимусом** (#эверолимус** 10 мг/сут перорально) [204, 205, 212].

Уровень убедительности рекомендаций − С (уровень достоверности доказательств – 4).

- В терапии пациентов с ПКР всех групп прогноза IMDC, имеющих резистентность к антиангиогенной терапии TKI или антителами к VEGF, **рекомендуется** предпочтительное назначение:

- монотерапии ниволумабом** (ниволумаб** 3 мг/кг или 240 мг в/в капельно 1 раз в 2 нед или 480 мг в/в капельно 1 раз в 4 нед) [198, 211, 212] или

Уровень убедительности рекомендаций − В (уровень достоверности доказательств – 2).

- монотерапии кабозантинибом** (кабозантиниб** 60 мг/сут перорально ежедневно) [184, 211, 212].

Уровень убедительности рекомендаций − B (уровень достоверности доказательств – 2).

- В качестве альтернативы в терапии пациентов с ПКР всех групп прогноза IMDC, имеющих резистентность к антиангиогенной терапии TKI или антителами к VEGF, **рекомендуется** назначение комбинации ленватиниба** с эверолимусом** (ленватиниб** 18 мг/сут перорально ежедневно, эверолимус** 5 мг/сут перорально ежедневно) [197, 211].

Уровень убедительности рекомендаций − B (уровень достоверности доказательств – 3).

- В качестве допустимого режима терапии пациентов с ПКР всех групп прогноза IMDC, имеющих резистентность к антиангиогенной терапии TKI или антителами к VEGF, **рекомендуется** назначение монотерапии акситинибом** (акситиниб** 5 мг 2 раза в сутки перорально с эскалацией дозы до 10 мг 2 раза в сутки) [195].

Уровень убедительности рекомендаций − B (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам с ПКР, имеющим резистентность к иммунотаргетной терапии, **рекомендуется** предпочтительное участие в клинических исследованиях [102].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ПКР, имеющим резистентность к иммунотаргетной терапии, в качестве альтернативы **рекомендуется** назначение:

  - монотерапии кабозантинибом** (кабозантиниб** 60 мг/сут перорально ежедневно) [184, 211] или

Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2).

  - комбинации ленватиниба** с эверолимусом** (ленватиниб** 18 мг/сут перорально ежедневно, эверолимус** 5 мг/сут перорально ежедневно) [197, 211].

Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 3).

- Пациентам с ПКР, имеющим резистентность к комбинированной иммунотерапии, **рекомендуется** предпочтительное участие в клинических исследованиях [102].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ПКР, имеющим резистентность к комбинированной иммунотерапии, в качестве допустимых режимов **рекомендуется** назначение:

- монотерапии кабозантинибом** (кабозантиниб** 60 мг/сут перорально ежедневно) [196, 211] или

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

- комбинации ленватиниба** с эверолимусом** (ленватиниб** 18 мг/сут перорально ежедневно, эверолимус** 5 мг/сут перорально ежедневно) [213] или

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- монотерапии сунитинибом** (сунитиниб** 50 мг/сут перорально ежедневно в течение 4 нед с интервалом между циклами 2 нед) [202, 214] или

Уровень убедительности рекомендаций − В (уровень достоверности доказательств – 3).

- монотерапии пазопанибом** (пазопаниб** 800 мг/сут перорально ежедневно) [214, 215].

Уровень убедительности рекомендаций − В (уровень достоверности доказательств – 2).

• У отдельных пациентов, имеющих доказанную резистентность, противопоказания, непереносимость или отсутствие доступа к назначению предпочтительных, альтернативных и допустимого режимов, **рекомендуется** назначение:

- монотерапии эверолимусом** (эверолимус** 10 мг/сут перорально ежедневно) [214] или

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3).

- монотерапии сунитинибом** (сунитиниб** 50 мг/сут перорально ежедневно в течение 4 нед с интервалом между циклами 2 нед) [214] или

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 3).

- монотерапии пазопанибом** (пазопаниб** 800 мг/сут перорально ежедневно) [216, 217] или

Уровень убедительности рекомендаций − А (уровень достоверности доказательств – 2).

- монотерапии сорафенибом** (сорафениб** 800 мг/сут перорально ежедневно) [192, 218] или

Уровень убедительности рекомендаций − А (уровень достоверности доказательств – 2).

- комбинации бевацизумаба** с ИФН-α** (бевацизумаб** 10 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 нед, ИФН-α** 3 млн ЕД п/к 3 раза в нед с эскалацией дозы до 9 млн ЕД) [178, 179, 220, 253].

Уровень убедительности рекомендаций − А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с ПКР представлен в табл. П4 Приложения Б.*

- **Рекомендуется** проводить оценку эффективности проводимой лекарственной терапии ПКР каждые 2−3 мес от начала лечения. Пациентам с измеряемыми опухолевыми очагами, получающим антиангиогенную терапию, оценка эффекта производится по критериям RECIST; пациентам, получающим ингибиторы PD-1/PD-L1, − по критериям iRECIST. В случае появления клинических признаков прогрессирования заболевания возможно назначение контрольного обследования раньше намеченного срока [180–182, 184, 186, 187, 192–197, 219].

Уровень убедительности рекомендаций − С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.5. Обезболивание

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов, страдающих раком паренхимы почки, с хроническим болевым синдромом, соответствуют принципам обезболивания, изложенным в действующих клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи».

3.6. Сопроводительная терапия у пациентов с почечно-клеточным раком

Принципы профилактики и лечения анемии соответствуют принципам, изложенным в клинических рекомендациях «Анемия при злокачественных новообразованиях» (ID: КР624.2, год утверждения 2024) и в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений

злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Орлова Р.В. и соавт. Анемия [41].

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=anemia

Принципы лечения и профилактики тошноты и рвоты у пациентов с раком паренхимы почки изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Владимирова Л. Ю. и соавт. Тошнота и рвота.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nausea_vomiting

Принципы лечения и профилактики костных осложнений у пациентов с раком паренхимы почки изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Багрова С. Г. и соавт. Патология костной ткани.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=bone_pathology

Принципы профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении у пациентов с раком паренхимы почки принципы антибактериальной терапии изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сакаева Д. Д. и соавт. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=febrile_neutropenia

Принципы профилактики и лечения гепатотоксичности у пациентов с раком паренхимы почки

изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Ткаченко П. Е. и соавт. Гепатотоксичность.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=hepatotoxicity

Принципы профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с раком паренхимы почки изложены в Практических Рекомендациях Российского общества по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей

и противоопухолевой лекарственной терапии: Виценя М. В. И соавт. Кардиоваскулярная токсичность.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=cardiovascular_toxicity

Принципы профилактики и лечения кожных осложнений у пациентов с раком паренхимы почки изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Королева И. А. и соавт. Дерматологические реакции.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=dermatological_reactions

Принципы нутритивной поддержки у пациентов с раком паренхимы почки представлены в Практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сытов А. В. и соавт. Нутритивная поддержка.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nutritional_support

Принципы профилактики и лечения нефротоксичности у пациентов с раком паренхимы почки представлены в Практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Громова Е. Г. и соавт. Нефротоксичность.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nephrotoxicity

Принципы профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациентов с раком паренхимы почки изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Сомонова О. В. и соавт. Тромбоэмболические осложнения.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=thromboembolism

Принципы профилактики и лечения последствий экстравазации лекарственных препаратов у пациентов с раком паренхимы почки изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Буйденок Ю.В. и соавт. Экстравазация противоопухолевых препаратов.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=extravasation_antitumor_drugs

Принципы профилактики и лечения иммуноопосредованных НЯ у пациентов с раком паренхимы почки изложены в Практических Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии: Новик А. В. и соавт. Иммуноопосредованные нежелательные явления.

https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=immunerelated_adverse_events

3.7. Диетотерапия

- **Не рекомендованы** какие-либо изменения в привычном рационе пациентов, если только они не продиктованы необходимостью коррекции коморбидных состояний или купирования либо профилактики осложнений проводимого лечения (хирургического/лекарственного/лучевого) [221–223].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *роль потребления кофе в этиологии ПКР достаточно неизучена. Результаты изучения роли питания в этиологии ПКР также не очень убедительны. Некоторые из них (но не все) показали, что питание, богатое животными жирами, белками, в частности молоком, и бедное овощами и фруктами повышает риск ПКР.*

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

4.1. Предреабилитация

- Всем пациентам с ПКР **рекомендуется** проведение предреабилитации. Предреабилитация значительно ускоряет функциональное восстановление, сокращает сроки пребывания в стационаре после операции и снижает частоту развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения ПКР. Предреабилитация включает физическую подготовку (лечебную

физкультуру, ЛФК), психологическую и нутритивную поддержку, информирование пациентов [224].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** проведение психологической поддержки в плане предреабилитации у всех пациентов с ПКР, которым планируется хирургическое лечение [225].

Уровень убедительности рекомендаций − В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: *психологическая поддержка в плане предреабилитации улучшает настроение, снижает уровень тревоги и депрессии. Пациенты, прошедшие курс психологической предреабилитации, лучше адаптируются к повседневной жизни после хирургического лечения.*

4.2. Реабилитация после хирургического лечения

4.2.1. Первый этап реабилитации

- **Рекомендуется** мультидисциплинарный подход к уменьшению выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде с включением физической реабилитации (ЛФК), лечения положением, психологических методов коррекции боли (релаксации), чрескожной короткоимпульсной электростимуляции (ЧЭНС) [226].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** проведение тактики fast track rehabilitation («быстрый путь») и программы ERAS (early rehabilitation after surgery – ранняя реабилитация после операции) в периоперационном периоде после хирургического лечения ПКР [227].

Уровень убедительности рекомендаций − А (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: *тактика fast track rehabilitation и ERAS, включающая комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и*

дренажей, раннюю мобилизацию (активизация и вертикализация) пациентов, уже с 1–2-х суток после операции не увеличивает риски ранних послеоперационных осложнений, частоту повторных госпитализаций. Тактика fast track rehabilitation уменьшает длительность пребывания в стационаре и частоту послеоперационных осложнений. Тактика fast track эффективна и безопасна у пациентов урологического профиля.

- **Рекомендуется** комплексный fast-track-подход к реабилитации пациентов после лапароскопической нефрэктомии [228].

Уровень убедительности рекомендаций − B (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *комплексный fast-track-подход к реабилитации пациентов после лапароскопической нефрэктомии позволяет сократить длительность пребывания пациента в отделении интенсивной терапии, продолжительность госпитализации. Кроме того, данная стратегия позволяет лучше контролировать болевой синдром и удовлетворенность пациента хирургическим лечением.*

- **Рекомендуются** ранняя вертикализация и активизация пациентов после хирургического лечения с целью улучшения функциональных возможностей в раннем послеоперационном периоде [229].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** проведение сеансов массажа, начиная со 2-х суток после операции [229].

Уровень убедительности рекомендаций − B (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *проведение 20-минутных сеансов массажа, начиная со 2-х суток после операции, уменьшает интенсивность болевого синдрома, беспокойство, напряжение, улучшая качество жизни.*

4.2.2. Второй и третий этапы реабилитации

- **Рекомендуется** проведение комплекса аэробных упражнений после хирургического лечения с целью улучшения качества жизни пациента, психологического состояния, контроля массы тела [230–232].

Уровень убедительности рекомендаций − А (уровень достоверности доказательств − 1).

Комментарий: *аэробные нагрузки следует проводить длительностью 150 мин в неделю и силовые – 2 раза в неделю.*

- **Рекомендуется** проведение занятий ЛФК средней интенсивности по 15–30 мин в день 3–5 раз в неделю, постепенно увеличивая длительность [231].

Уровень убедительности рекомендаций − С (уровень достоверности доказательств − 4).

- **Рекомендуется** проведение акупунктуры в сочетании с медикаментозной терапией для снижения болевого синдрома у пациентов с ПКР [233, 234].

Уровень убедительности рекомендаций − В (уровень достоверности доказательств − 1).

4.2.3. Третий этап реабилитации

- **Рекомендован** массаж для улучшения качества жизни, уменьшения болевого синдрома, выраженности слабости всем пациентам [235, 236].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

4.3. Реабилитация при лучевой терапии

- Пациентам с ПКР на фоне лучевой терапии **рекомендуется** выполнение комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой), что увеличивает плотность костной ткани, позволяет проводить профилактику слабости, повышает выносливость пациента, улучшает качество жизни [237, 238].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется** через 3 дня после начала лучевой терапии подключить низкоинтенсивную лазеротерапию на 3 дня в неделю для профилактики лучевого дерматита [239].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

Эффективной профилактики ПКР не существует.

Диспансерному наблюдению подлежат взрослые с онкологическими заболеваниями, включенными в рубрики С00-D09 МКБ-10.

Диспансерное наблюдение организуется в центре амбулаторной онкологической помощи, либо в первичном онкологическом кабинете медицинской организации, онкологическом диспансере (онкологической больнице) или иных медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями.

Комментарии: *в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04 июня 2020 г. № 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями» для пациентов с ПКР устанавливается группа диспансерного наблюдения (2-ДН-онко). Категория наблюдаемых пациентов – лица с подтвержденным диагнозом ЗНО. Рекомендуемая периодичность диспансерных приемов пациента врачом (в течение первого года-1 раз в 3 месяца, в течение второго года-1 раз в 6 месяцев, в дальейшем-1 раз в год (если течение заболевания не требует изменения тактики ведения больного).*

5.1. Диспансерное наблюдение после радикального хирургического лечения

Наблюдение за пациентами с ПКР, подвергнутыми хирургическому лечению, проводится с целью выявления рецидивов заболевания (местный рецидив, отдаленные метастазы) и осложнений проведенного лечения (включая поздние хирургические осложнения и прогрессирование хронической болезни почек). Для достижения поставленной цели необходимо регулярное проведение комплексного обследования, включающего визуализацию области операции и зон типичного метастазирования ПКР, а также оценку почечной функции (биохимический анализ крови). Доказано, что проведение регулярного обследования пациентов ассоциировано с увеличением ОВ, однако использование методов радиологической диагностики связано с лучевой нагрузкой на организм пациента. Введение рентгеноконтрастного вещества больным со скоростью клубочковой фильтрации <20 мл/мин/1,73 м^2 может привести к острой почечной недостаточности. Для соблюдения баланса между риском и пользой алгоритм наблюдения должен зависеть от вероятности развития рецидива [240].

От 20 до 30 % пациентов после радикального хирургического лечения имеют прогрессирование ПКР. Наиболее частой локализацией рецидивов являются легкие (50−60 % пациентов). Чаще всего рецидивы развиваются в течение 1−2 лет, доминирующая доля всех случаев прогрессирования регистрируется в первые 3 года после операции [241]. Риск прогрессирования ПКР у радикально оперированных пациентов прямо коррелирует со стадией опухолевого процесса TNM, наличием нПКР, степенью анаплазии опухоли (для местных рецидивов и метастазов) и использованием органосохраняющего лечения (для местных рецидивов). Риск местного рецидива ПКР наиболее высок при использовании аблативного лечения, несколько ниже – после РП (коррелирует с размерами удаленной опухоли) и является минимальным после РН [242].

5.1.1. Наблюдение после аблативного лечения почечно-клеточного рака cT1aN0M0

- **Рекомендуется** в целях своевременного выявления и предупреждения осложнений и обострений заболевания соблюдать следующую периодичность обследований пациентов после аблативного лечения ПКР cT1aN0M0:
  - сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование через 3, 6 и 12 мес после аблации, далее – ежегодно;
  - выполнение общего и биохимического анализов крови через 3, 6 и 12 мес после аблации, далее – ежегодно;
  - КТ или МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием (при отсутствии противопоказаний) через 3, 6 и 12 мес после аблации, далее – ежегодно;
  - рентгенография или КТ грудной полости ежегодно.

Дспансерное наблюдение проводится в сроки, установленные в "Порядке диспансерного наблюдения за онкологическими больными". При подозрении на рецидив обследование может проводиться чаще и включать биопсию опухоли [240, 243, 244].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

5.1.2. Наблюдение после хирургического лечения почечно-клеточного рака I стадии

- **Рекомендуется** в целях своевременного выявления и предупреждения осложнений и обострений заболевания соблюдать следующую периодичность обследований пациентов после хирургического лечения ПКР I стадии:
  - сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование через 3, 6 и 12 мес после РП или РН, далее – ежегодно;
  - выполнение общего и биохимического анализов крови через 3, 6 и 12 мес после РП или РН, далее – ежегодно;
  - предпочтительно выполнение КТ или МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием (при отсутствии противопоказаний) или − менее желательно − УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства через 3, 6 и 12 мес после РП или РН, далее – ежегодно;
  - рентгенография или КТ грудной полости ежегодно.

При саркоматоидном компоненте в первичной опухоли, степени анаплазии ПКР G3–G4 или выявлении опухолевых клеток по краю резекции частота исследований должна быть выше (каждые 3 мес в течение 1 года, каждые 6 мес в течение 2-го и 3-го года наблюдения, далее – ежегодно). Наблюдение проводится в течение 5 лет, при саркоматоидном компоненте в первичной опухоли, степени анаплазии ПКР G3–G4 или выявлении опухолевых клеток по краю резекции – более длительное время [240, 243, 244].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

5.1.3. Наблюдение после хирургического лечения почечно-клеточного рака II−IV стадий

- **Рекомендуется** в целях своевременного выявления и предупреждения осложнений и обострений заболевания соблюдать следующую периодичность обследований пациентов после хирургического лечения ПКР II−IV стадий: каждые 3 мес в течение 1 года, каждые 6 мес в течение 2-го и 3-го года наблюдения, далее – ежегодно. Методы обследования включают опрос и физикальное обследование, развернутый

общий клинический и общетерапевтический биохимический анализы крови, КТ или МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием при отсутствии противопоказаний (предпочтительно) или УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства, рентгенографию или КТ грудной полости, при появлении общемозговых и/или очаговых неврологических симптомов – МРТ головного мозга с контрастированием, при появлении боли в костях – сцинтиграфию костей всего тела (остеосцинтиграфию).

Наблюдение проводится в течение 5 лет и может быть пролонгировано по решению лечащего врача [240, 243, 244].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

5.2. Наблюдение при рецидиве или неоперабельном почечно-клеточном раке

Цели наблюдения за пациентами с рецидивом ПКР или неоперабельной опухолью, получающими системную противоопухолевую терапию, заключаются в оценке эффекта лечения, выявлении прогрессирования, своевременной диагностике НЯ, развившихся во время терапии.

- **Рекомендуется** в целях своевременного выявления и предупреждения осложнений и обострений заболевания график и объем обследования пациентов при рецидиве или неоперабельном ПКР определять с учетом соматического статуса пациента, распространенности опухолевого процесса, ожидаемых сроков развития эффекта/прогрессирования, а также ожидаемых сроков развития и видов прогнозируемой токсичности. Обследование пациента включает:
  - опрос и физикальный осмотр каждые 4 нед в течение 1 цикла лечения, далее при отсутствии отклонений, требующих пристального контроля, – по решению лечащего врача, после каждых 3–6 циклов лечения;
  - выполнение рутинных лабораторных тестов, включающих общий клинический анализ крови, биохимический общетерапевтический анализ крови, общий анализ мочи до начала и в процессе лечения. Частота выполнения лабораторных тестов определяется

индивидуальными требованиями, предъявляемыми к пациентам, получающим конкретные режимы терапии;

- определение уровня тиреотропного гормона в крови до начала терапии TKI и ингибиторами PD-1, далее при отсутствии лабораторных и клинических отклонений, требующих более пристального контроля, – после каждых 3–6 циклов лечения;
- радиологическое исследование органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и таза до начала и в процессе лекарственной терапии. Методы выбора для визуализации данных областей – КТ или МРТ с контрастированием. Частота контрольных исследований – каждые 6–16 нед – определяется лечащим врачом индивидуально;
- МРТ головного мозга с контрастированием пациентам с впервые возникшими в процессе терапии неврологическими симптомами и пациентам с метастазами в головной мозг, получающими лечение. Частота контрольных исследований – каждые 6–16 нед – определяется лечащим врачом индивидуально;
- сцинтиграфия костей всего тела (остеосцинтиграфию) пациентам с впервые возникшими в процессе терапии симптомами костного поражения и пациентам с метастазами в кости, получающими лечение. Частота контрольных исследований – каждые 6–16 нед, определяется лечащим врачом индивидуально;
- рентгенография, КТ или МРТ костей при сомнительных результатах сцинтиграфии костей скелета или наличии клинических показаний к коррекции костных осложнений для планирования лучевой терапии или хирургического вмешательства;
- ЭхоКГ пациентам группы высокого риска кардиоваскулярных осложнений антиангиогенной терапии до начала лечения и каждые 12–24 нед в процессе лечения или при развитии/прогрессировании клинических симптомов сердечной недостаточности [240, 243, 244].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

5.3. Динамическое наблюдение пациентов с наследственным почечно-клеточным раком и выявленных бессимптомных носителей патогенных герминальных мутаций

После постановки диагноза наследственного онкологического синдрома и удаления первичной опухоли(ей) возникает необходимость дальнейшего динамического наблюдения носителя герминальной патогенной (вероятно патогенной) мутации, чтобы вовремя обнаружить новый ПКР и/или опухоли в других органах-мишенях. Также динамическое наблюдение показано родственникам пациента, если в ходе медико-генетического консультирования и молекулярно-генетической диагностики у них была выявлена мутация, идентичная таковой у пациента.

- Динамическое наблюдение при VHL-синдроме показано в возрасте от 1 до 65 лет 1 раз в 1–3 года и в зависимости от возраста и определяемого патологического процесса включает:
  - с 1 года офтальмоскопию (для выявления ангиом/гемангиобластом сетчатки);
  - с 5 лет мониторинг артериального давления и исследование уровня метанефринов в крови и/или в моче (для выявления феохромоцитомы);
  - с 12 лет МРТ головного и спинного мозга (для выявления гемангиобластом центральной нервной системы), органов брюшной полости (для выявления опухолей и кист почек, надпочечников и поджелудочной железы);
  - с 14 лет аудиограмму (для выявления опухолей эндолимфатического протока внутреннего уха).

Диагностика новообразований почки при более редких наследственных онкологических синдромах проводится при динамическом наблюдении со следующей периодичностью:

- BHDS: МРТ или КТ органов брюшной полости не реже 1 раза в 3 года (у бессимптомных носителей мутации) или ежегодно (после удаления первичного ПКР у пациента), начиная с возраста 20 лет; ежегодно осмотр дерматолога, КТ легких по показаниям;
- HPRC: МРТ или КТ органов брюшной полости ежегодно, начиная с возраста 30 лет;
- HLRCC: МРТ или КТ органов брюшной полости ежегодно, начиная с возраста 10 лет;

- BAP1-TPDS: МРТ или КТ органов брюшной полости не реже 1 раза в 2 года, начиная с возраста 30 лет;
- туберозный склероз: МРТ или КТ органов брюшной полости не реже 1 раза в 3 года, начиная с возраста 12 лет;
- SDH-феохромоцитома/параганглиома: МРТ или КТ органов брюшной полости не реже 1 раза в 4 года, начиная с возраста 12 лет [102].

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти;

2) в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями

3) на основе настоящих клинических рекомендаций;

4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи, а при его отсутствии в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы).

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи, а при отсутствии в первичный онкологический кабинет, поликлиническое отделение онкологического диспансера (онкологической больницы) для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы) не должна превышать срока, установленного в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или поликлинического отделения онкологического диспансера (онкологической больницы организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет) биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется врачом-онкологом в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественных новообразований не должен превышать срок, установленный в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Сроки проведения диагностических инструментальных и лабораторных исследований в случае подозрения на онкологическое заболевание не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Диагноз онкологического заболевания устанавливается врачом-специалистом на основе результатов диагностических исследований, включающих в том числе проведение цитологической и (или) гистологической верификации диагноза, за исключением случаев, когда взятие биопсийного и (или) пункционного материала не представляется возможным.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета) направляет пациента в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, в том числе

подведомственную федеральному органу исполнительной власти (далее – федеральная медицинская организация), для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания), определения тактики лечения, а также в случае наличия медицинских показаний для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

В сложных клинических случаях для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания) в целях проведения оценки, интерпретации и описания результатов врач-онколог организует направление:

цифровых изображений, полученных по результатам патоморфологических исследований, в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр) путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

цифровых изображений, полученных по результатам лучевых методов исследований, в дистанционный консультативный центр лучевой диагностики, путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

биопсийного (операционного) материала для повторного проведения патоморфологических, иммуногистохимических, и молекулярно-генетических исследований: в патолого-анатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центр), а также в молекулярно-генетические лаборатории для проведения молекулярно-генетических исследований.

Тактика лечения устанавливается консилиумом врачей, включающим врачей-онкологов, врача-радиотерапевта, врача-нейрохирурга (при опухолях нервной системы) медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии (далее – онкологический консилиум), в том числе онкологическим консилиумом, проведенным с применением телемедицинских технологий, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Диспансерное наблюдение врача-онколога за пациентом с выявленным онкологическим заболеванием устанавливается и осуществляется в соответствии с порядком диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями.

С целью учета информация о впервые выявленном случае онкологического заболевания направляется в течение 3 рабочих дней врачом-онкологом медицинской организации, в которой установлен соответствующий диагноз, в онкологический диспансер или организацию субъекта Российской Федерации, исполняющую функцию регистрации пациентов с впервые выявленном злокачественным новообразованием, в том числе с применением единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения. В случае подтверждения у пациента наличия онкологического заболевания информация об уточненном диагнозе направляется из онкологического диспансера или организации субъекта Российской Федерации, исполняющей функции регистрации пациентов с впервые выявленном злокачественным новообразованием, в медицинскую организацию, осуществляющую диспансерное наблюдение пациента

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению при онкологических заболеваниях, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным положением об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Специализированная, за исключением высокотехнологичной, медицинская помощь в медицинских организациях, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным порядком направления пациентов в медицинские организации и иные организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, для оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи, предусмотренного в приложении к положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. В случае если в реализации Программы принимают участие несколько федеральных медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь при заболеваниях, состояниях (группе заболеваний, состояний), соответствующих заболеваниям, состояниям (группе заболеваний, состояний) пациента, лечащий врач обязан проинформировать пациента (законного представителя пациента) о возможности выбора федеральной медицинской организации, в том числе о возможных сроках ожидания специализированной медицинской помощи, которые могут превышать сроки ожидания, установленные программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Сроки ожидания оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний для проведения медицинской реабилитации врач-онколог организует ее проведение в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации взрослых.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к санаторно-курортному лечению врач-онколог организует его в соответствии порядком организации санаторно-курортного лечения.

Паллиативная медицинская помощь пациенту с онкологическими заболеваниями оказывается в соответствии с положением об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья.

При подозрении и (или) выявлении у пациента онкологического заболевания в ходе оказания ему скорой медицинской помощи его переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

1) наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;

2) наличие осложнений лечения онкологического заболевания (хирургическое вмешательство, ЛТ, лекарственная терапия и т.д.), требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, а также проведение эндоскопических исследований при

невозможности выполнить их амбулаторно, требуют последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;

2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, ЛТ, в том числе контактная, ДЛТ и другие виды ЛТ, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

1) завершение курса 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, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую

3) в случаях несоблюдения пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка лечебно-профилактического учреждения, если это не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих;

4) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

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

Известные прогностические факторы при местно-распространенном неоперабельном и мПКР, которые рекомендуется регистрировать (факторы прогноза IMDC) [15]:

- низкий соматический статус (<80 баллов по шкале Карновского);
- время от диагноза до лечения метастатической болезни <1 года;
- уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы;
- количество нейтрофилов выше верхней границы нормы;
- количество тромбоцитов выше верхней границы нормы;
- уровень скорректированного по концентрации сывороточного альбумина кальция выше верхней границы нормы.

На основании наличия и количества имеющихся факторов риска выделены группы прогноза:

- хороший – 0 факторов риска;
- промежуточный – 1−2 фактора риска;
- плохой – ≥3 факторов риска.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым пациентам при раке паренхимы почки указаны в табл. 4.

Таблица 4. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Выполнение
1	Выполнено УЗИ органов забрюшинного пространства и органов брюшной полости (комплексное)	да/нет
2	Выполнена 3-фазная спиральная КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в болюсным контрастированием	да/нет
3	Выполнена ЭхоКГ пациенту с опухолевым венозным тромбозом, распространяющимся выше нижней границы печени	да/нет
4	Выполнена КТ органов грудной полости	да/нет
5	Выполнены сцинтиграфия почек (динамическая нефросцинтиграфия) у пациента, имеющего нарушение почечной функции и/или единственную функционирующую почку, или билатеральное опухолевое поражение почек, и/или риск нарушения почечной функции вследствие сопутствующих заболеваний или состояний	да/нет
6	Выполнена сцинтиграфия костей всего тела	да/нет

	(остеосцинтиграфия) у пациента с костными болями и/или переломами костей, и/или повышением уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови, и/или при наличии местно-распространенной или метастатической стадии заболевания	
7	Выполнено радикальное хирургическое вмешательство пациенту с операбельным локализованным или местно-распространенным раком почки, способному перенести операцию	да/нет
8	Выполнена цНЭ пациенту с метастатическим раком почки группы хорошего прогноза IMDC или группы промежуточного прогноза MSKCC с ответом на индукционную таргетную терапию TKI или любой прогностической группы при наличии/высоком риске развития жизнеугрожающих симптомов/осложнений первичной опухоли или любой прогностической группы при наличии потенциально удалимых солитарных или единичных метастазов.	да/нет
9	Выполнено радикальное удаление солитарных или единичных или паллиативное удаление симптомных метастазов пациенту с метастатическим раком паренхимы почки, способному перенести операцию	да/нет
10	Выполнено патологоанатомическое исследование операционного материала с указанием параметров в соответствии с рекомендациями (у пациентов, получивших хирургическое лечение)	да/нет
11	Проведена лекарственная терапия (таргетная терапия и/или иммунотерапия) пациенту с метастатическим или местно-распространенным неоперабельным ПКР	да/нет
12	Проведена оценка эффективности проводимой лекарственной терапии каждые 2−3 мес от начала лечения	да/нет
13	Выполнены общий клинический и общетерапевтический биохимический анализы крови, определение уровня альбумина в крови и определение уровня общего кальция в крови, ионизированного кальция в крови до начала лекарственной терапии у пациента с метастатическим или местно-распространенным неоперабельным ПКР	да/нет

Список литературы

1. Pischon T., Lahmann P.H., Boeing H. et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer 2006;118:728–38.
2. Petejova N., Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2016;160(2):183−94. DOI: 10.5507/bp.2015.050.
3. Sasco A.J., Secretan M.B., Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. Lung Cancer 2004;45(Suppl 2):3–9. DOI: 10.1016/j.lungcan.2004.07.998.
4. Chittiboina P., Lonser R.R. von Hippel–Lindau disease. Hand Clin Neurol 2015;139–56. DOI: 10.1016/b978-0-444-62702-5.00010-x.
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394−424. DOI: 10.3322/caac.21492.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
7. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Версия 2019. Доступно по: https://mkb-10.com/.
8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8). https://publications.iarc.fr/610.
9. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. Eds. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017.
10. Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. J Urol 2009;182(3):844–53.
11. Ficarra V., Novara G., Secco S. et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. Eur Urol 2009;56:786–93.
12. Novick A.C., Cosgrove D.M. Surgical approach for removal of renal cell carcinoma

extending into the vena cava and the right atrium. J Urol 1980;123:947–50.
13. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17(8):2530−40.
14. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study J Clin Oncol 2009;27(34):5794−9.
15. Israel G.M., Bosniak M.A. How I do it: evaluating renal masses. Radiology 2005;236(2):441−50.
16. Patard J.J., Leray E., Rodriguez A. et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol 2003;44(2):226.
17. Lee C.T., Katz J., Fearn P.A., Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol 2002;7(4):135−40.
18. Sacco E., Pinto F., Sasso F. et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int 2009;83(1):1−11.
19. Kim H.L., Belldegrun A.S., Freitas D.G. et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol 2003;170(5):1742−6.
20. Magera J.S. Jr., Leibovich B.C., Lohse C.M. et al. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. Urology 2008;71(2):278.
21. Chen Z., Shao Y., Yao H. et al. Preoperative albumin to globulin ratio predicts survival in clear cell renal cell carcinoma patients. Oncotarget 2017;8(29):48291–302.
22. Abel E.J., Thompson R.H., Maqulis V. et al. Perioperative outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter experience. Eur Urol 2014;66(3):584–92.
23. Волкова М.И. Стратегия хирургического лечения больных локализованным и местно-распространенным раком почки. Дисс. … д-ра мед. наук. М., 2015. 426 с.
24. Shen J., Chen Z., Fan M. et al. Prognostic value of pretreatment neutrophil count in metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Cancer Manag Res 2019;11:5365–74. DOI: 10.2147/cmar.s199849.
25. Semeniuk-Wojtaś A., Lubas A., Stec R. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and c-reactive protein as new and simple prognostic factors in patients with metastatic renal cell cancer treated with tyrosine kinase inhibitors: a systemic review and meta-analysis. Clin Genitourinary Cancer 2018;16(3):e685–93. DOI

:10.1016/j.clgc.2018.01.010.

26. Hu X., Wang Y., Yang W.X. et al. Modified Glasgow prognostic score as a prognostic factor for renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. Cancer Manag Res 2019;11:6163−73. DOI: 10.2147/CMAR.S208839. eCollection 2019.
27. Buntinx F., Wauters H. The diagnostic value of macroscopic haematuria in diagnosing urological cancers: a meta-analysis. Family Practice 1997;14(1):63–8. DOI:10.1093/fampra/14.1.63.
28. Kara Ö., Maurice M.J., Mouracade P. et al. Preoperative proteinuria is associated with increased rates of acute kidney injury after partial nephrectomy. Int Braz J Urol 2019;45:932–40. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0776.
29. Potretzke A.M., Knight B.A., Vetter J.M. et al. Diagnostic utility of selective upper tract urinary cytology: a systematic review and meta-analysis of the literature. Urology 2016;96:35–43. DOI:10.1016/j.urology.2016.04.030.
30. Rossi S.H., Hsu R., Blick C. et al. Meta-analysis of the prevalence of renal cancer detected by abdominal ultrasonography. Br J Surg 2017;104(6):648–59. DOI:10.1002/bjs.10523.
31. Vogel C., Ziegelmüller B., Ljungberg B. et al. Imaging in Suspected Renal Cell Carcinoma: Systematic Review. Clin Genitourin Cancer 2019;17(2):345−55. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.07.024.
32. Salameh J.P., McInnes M.D.F., McGrath T.A. et al. Diagnostic accuracy of dual-energy CT for evaluation of renal masses: systematic review and meta-analysis. Am J Roentgenol 2019;212(4):W100−5. DOI: 10.2214/AJR.18.20527.
33. Sevcenco S., Spick C., Helbich T.H. et al. Malignancy rates and diagnostic performance of the Bosniak classification for the diagnosis of cystic renal lesions in computed tomography – a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2016;27(6):2239–47. DOI: 10.1007/s00330-016-4631-9.
34. Kang S.K., Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. Urol Clin North Am 2012;39:161–70.
35. Israel G.M., Bosniak M.A. An update of the Bosniak renal cyst classification system. Urol 2005;66:484–8.
36. Chiarello M.A., Mali R.D., Kang S.K. Diagnostic accuracy of MRI for detection of papillary renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Am J Roentgenol 2018;211(4):812−21. DOI: 10.2214/AJR.17.19462.
37. Nomoto N., Tani T., Konda T. et al. Primary and metastatic cardiac tumors:

echocardiographic diagnosis, treatment and prognosis in a 15-years single center study. J Cardiothorac Surg 2017;12(1):103.

38. Calderone C.E., Tuck B.C., Gray S.H. et al. The role of transesophageal echocardiography in the management of renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. Echocardiography 2018;35(12):2047−55. DOI: 10.1111/echo.14187.
39. Zlatanovic P., Koncar I., Jakovljević N. et al. Transesophageal echocardiography-guided thrombectomy of level IV renal cell carcinoma without cardiopulmonary bypass. Braz J Cardiovasc Surg 2019;34(2):229−32. DOI: 10.21470/1678-9741-2018-0216.
40. Kostibas M.P., Arora V., Gorin M.A. et al. Defining the role of intraoperative transesophageal echocardiography during radical nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy for renal cell carcinoma. Urol 2017;107:161−5. DOI: 10.1016/j.urology.2017.03.008.
41. Larcher A., Dell'Oglio P., Fossati N. et al. When to perform preoperative chest computed tomography for renal cancer staging. BJU Int 2017;120(4):490−6. DOI: 10.1111/bju.13670. Epub 2016 Nov 2.
42. Miles K.A., London N.J., Lavelle J.M. et al. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. Eur J Radiol 1991;13(1):37−42.
43. Heidenreich A., Ravery V. Preoperative imaging in renal cell cancer. World J Urol 2004;22(5):307−15.
44. Sheth S., Scatarige J.C., Horton K.M. et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. Radiographics 2001;21 Spec No (suppl 1):S237–54.
45. Lim D.J., Carter M.F. et al. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. J Urol 1993;150(4):1112–4.
46. Taylor A. Jr., Nally J.V. Clinical applications of renal scintigraphy. Am J Roentgenol 1995;164:31–41.
47. Uzzo R.G., Novick A.C. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol 2001;166(1):6−18.
48. Huang W.C., Levey A.S., Serio A.M. et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2006;7(9):735−40.
49. Sohaib S.A., Cook G., Allen S.D. et al. Comparison of whole-body MRI and bone

scintigraphy in the detection of bone metastases in renal cancer. Br J Radiol 2009;82(980):632–9.

50. Larcher A., Muttin F., Fossati N. et al. When to perform preoperative bone scintigraphy for kidney cancer staging: indications for preoperative bone scintigraphy. Urol 2017;110:114−20. DOI: 10.1016/j.urology.2017.08.043.
51. Henriksson C., Haraldsson G., Aldenborg F. et al. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. Scand J Urol Nephrol 1992;26(4):363−6.
52. Seaman E., Goluboff E.T., Ross S., Sawczuk I.S. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. Urol 1996;48(5):692−5.
53. Giżewska A., Witkowska-Patena E., Stembrowicz-Nowakowska Z. et al. Long bone metastases as predictors of survival in patients with metastatic renal cancer. Nucl Med Rev Cent East Eur 2015;18(2):89−91. DOI: 10.5603/NMR.2015.0021.
54. Casalino D.D., Remer E.M., Bishoff J.T. et al. ACR appropriateness criteria post-treatment follow-up of renal cell carcinoma. J Am Coll Radiol 2014;11:443–9.
55. Prins F.M., van der Velden J.M., Gerlich A.S. et al. Superior target delineation for stereotactic body radiotherapy of bone metastases from renal cell carcinoma on MRI compared to CT. Ann Palliat Med 2017;6(Suppl. 2):S147−54. DOI: 10.21037/apm.2017.06.07.
56. Nomoto Y., Tsukie T., Kurita A. et al. Metastatic renal cell carcinoma initially presented with a longitudinally extensive spinal cord lesion on MRI. Rinsho Shinkeigaku 2016;56(5):348−51. DOI: 10.5692/clinicalneurol.cn-000850.
57. Bhattacharjee P.K., Ahmed T.U., Hoque R. et al. Comparison Between Whole Body Bone Scintigraphy and Regional CT Scan in the Diagnosis to Bone Metastasis of Cancer Patients. Nuclear Science and Applications 2015;24(1):33.
58. Grünwald V., Eberhardt B., Bex A. et al. An interdisciplinary consensus on the management of bone metastases from renal cell carcinoma. Nat Rev Urol 2018;15:511–21. DOI: 10.1038/s41585-018-0034-9.
59. Yang H.L., Liu T., Wang X.M. et al. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ^{18}FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. Eur Radiol 2011;21(12):2604–17. DOI: 10.1007/s00330-011-2221-4.

60. Dibble E.H., Kravets S., Cheng S.C. et al. Utility of FDG-PET/CT in patients with advanced renal cell carcinoma with osseous metastases: comparison with CT and 99mTc-MDP bone scan in a prospective clinical trial. Kidney Cancer 2019;3(4):241–51.
61. Fink K.R., Fink J.R. Imaging of brain metastases. Surg Neurol Int 2013;4(Suppl. 4):S209–19.
62. Marshall M.E., Pearson T., Simpson W. et al. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. Urol 1990;36(4):300−2.
63. Ha F.J., Spain L., Dowling A. et al. Timing of brain metastases development in metastatic renal cell cancer patients treated with targeted therapies and survival outcomes: An Australian multicenter study. Asia Pac J Clin Oncol 2019;15(5):e97–102. DOI: 10.1111/ajco.13109.
64. Tomiyama A., Nakayama H., Aoki K., Ueda M. Solitary metastasis of renal cell carcinoma to the third ventricular choroid plexus with rapid clinical manifestation by intratumoral hemorrhage. Neurol India 2008;56(2):179−81.
65. El Ali Z., Rottey S., Barthelemy P. et al. Brain metastasis and renal cell carcinoma: prognostic scores assessment in the era of targeted therapies. Anticancer Res 2019;39(6):2993−3002. DOI: 10.21873/anticanres.13431.
66. Takeshita N., Otsuka M., Kamasako T. et al. Prognostic factors and survival in Japanese patients with brain metastasis from renal cell cancer. Int J Clin Oncol 2019;24(10):1231–7. DOI: 10.1007/s10147-019-01474-2.
67. Lamb G.W., Bromwich E.J., Vasey P., Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy − natural history, complications, and outcome. Urology 2004;64(5):909−13.
68. Hallscheidt P., Besharati S., Noeldge G. et al. Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients. Rofo 2006;178(4):391−9.
69. Schwartz M.J., Smith E.B., Trost D.W., Vaughan E.D. Jr. Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases. BJU Int 2007;99(4):881−6.
70. Maxwell N.J., Saleem A.N, Rogers E. et al. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. Br J Radiol 2007;80(950):96−102.
71. Zelens'kyĭ R.O. Evaluation of vascular bed before and after embolization of renal artery for renal cancer. Klin Khir 2015;1:32−4.
72. Ma H., Shen G., Liu B. et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET or PET/CT in restaging renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Nucl Med Commun

2017;38(2):156−63. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000618.

73. Lindenberg L., Mena E., Choyke P.L., Bouchelouche K. PET imaging in renal cancer. Curr Opin Oncol 2019;31(3):216−21. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000518.
74. Wang H.Y., Ding H.J., Chen J.H. et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F] FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. Cancer Imaging 2012;12:464−74. DOI: 10.1102/1470-7330.2012.0042.
75. Gofrit O.N., Orevi M. Diagnostic challenges of kidney cancer: a systematic review of the role of positron emission tomography-computerized tomography. J Urol 2016;196(3):648−57. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.2992.
76. Caldarella C., Muoio B., Isgrò M.A. et al. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating the response to tyrosine-kinase inhibitors in patients with metastatic primary renal cell carcinoma. Radiol Oncol 2014;48(3):219−27. DOI: 10.2478/raon-2013-0067.
77. Nakaigawa N., Kondo K., Tateishi U. et al. FDG PET/CT as a prognostic biomarker in the era of molecular-targeting therapies: max SUVmax predicts survival of patients with advanced renal cell carcinoma. BMC Cancer 2016;16:67.
78. Ito H., Kondo K., Kawahara T. et al. One-month assessment of renal cell carcinoma treated by everolimus using FDG PET/CT predicts progression-free and overall survival. Cancer Chemother Pharmacol 2017;79:855–61.
79. Marconi L., Dabestani S., Lam T.B. et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. Eur Urol 2016;69(4):660−73. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.072.
80. Richard P.O., Jewett M.A., Bhatt J.R. et al. Renal tumor biopsy for small renal masses: a single-center 13-year experience. Eur Urol 2015;68(6):1007−13.
81. Volpe A., Mattar K., Finelli A. et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. J Urol 2008;180:2333–7.
82. Shannon B.A., Cohen R.J., de Bruto H., Davies R.J. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. J Urol 2008;180(4):1257−61.
83. Veltri A., Garetto I., Tosetti I. et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. Eur Radiol 2011;21(2):393–401.
84. Maturen K.E. et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management.

Am J Roentgenol 2007;188(2):563−70.

85. Alle N., Tan N., Huss J. et al. Percutaneous image-guided core biopsy of solid renal masses: analysis of safety, efficacy, pathologic interpretation, and clinical significance. Abdom Radiol (NY) 2018;43(7):1813–9.
86. Eshed I., Elias S., Sidi A.A. Diagnostic value of CT-guided biopsy of indeterminate renal masses. Clin Radiol 2004;59(3):262–7.
87. Aribaş B.K., Arda K., Aktas E. et al. Percutaneous US-guided needle biopsies of solid renal masses. Neoplasma 2011:58(2):146–52.
88. Leveridge M.J., Finelli A., Kachura J.R. et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. Eur Urol 2011;60(3):578−84. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.021.
89. Deng J., Li L., Xia H., Guo J. et al. A comparison of the prognosis of papillary and clear cell renal cell carcinoma: Evidence from a meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019;98(27):e16309. DOI: 10.1097/MD.0000000000016309.
90. Fernández-Pello S., Hofmann F., Tahbaz R. et al. A Systematic Review and Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse effects of different systemic treatments for non-clear cell renal cell carcinoma. Eur Urol 2017;71(3):426−36. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.020.
91. Ng K.L., Morais C., Bernard A. et al. A systematic review and meta-analysis of immunohistochemical biomarkers that differentiate chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. J Clin Pathol 2016;69(8):661−71. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203585.
92. Gu L., Li H., Wang Z. et al. A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to oncologic outcomes for renal cell carcinoma with tumor thrombus treated by radical nephrectomy with thrombectomy. Cancer Treat Rev 2018;69:112−20. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.06.014.
93. Zhang Z., Yu C., Velet L. et al. The difference in prognosis between renal sinus fat and perinephric fat invasion for pt3a renal cell carcinoma: a meta-analysis. PLoS One 2016;11(2):e0149420. DOI: 10.1371/journal.pone.0149420.
94. Chen L., Li H., Gu L. et al. Prognostic role of urinary collecting system invasion in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2016;6:21325. DOI: 10.1038/srep21325.
95. Zhang L., Wu B., Zha Z. et al. The correlation of clinicopathological features with the

status of surgical margins in renal cell cancer patients following nephron-sparing surgery: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol 2019;9:648. DOI: 10.3389/fonc.2019.00648.

96. Carlo M.I., Hakimi A.A., Stewart G.D. et al. Familial kidney cancer: implications of new syndromes and molecular insights. Eur Urol 2019;76(6):754–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.015. Epub 2019 Jul 18.
97. Hampel H., Bennett R.L., Buchanan A. et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. Genet Med 2015;17(1):70−87. DOI: 10.1038/gim.2014.147.
98. Nordstrom-O'Brien M., van der Luijt R.B., van Rooijen E. et al. Genetic analysis of von Hippel−Lindau disease. Hum Mutat 2010;31:521–37.
99. Béroud C., Joly D., Gallou C. et al. Software and database for the analysis of mutations in the VHL gene. Nucleic Acids Res 1998;26:256–8.
100. Hes F.J., van der Luijt R.B., Janssen A.L. et al. Frequency of Von Hippel–Lindau germline mutations in classic and non-classic Von Hippel–Lindau disease identified by DNA sequencing, southern blot analysis and multiplex ligation-dependent probe amplification. Clin Genet 2007;72:122–9.
101. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Kidney Cancer v.3.2022. November 4, 2021.
102. Van Poppel H., da Pozzo L., Albrecht W. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol 2011;59(4):543−52. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.12.013.
103. Kunath F., Schmidt S., Krabbe L.M. Partial nephrectomy *versus* radical nephrectomy for clinical localised renal masses. Cochrane Database Syst Rev 2017;5:CD012045. DOI: 10.1002/14651858.CD012045.pub2.
104. Forbes C.M., Rendon R.A., Finelli A. Disease progression and kidney function after partial vs. radical nephrectomy for T1 renal cancer. Urol Oncol 2016;34(11):486.e17−23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.05.034.
105. Mir M.C., Derweesh I., Porpiglia F. Partial nephrectomy *versus* radical nephrectomy for clinical t1b and t2 renal tumors: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. Eur Urol 2017;71(4):606−17. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.060.

106. Yu-Li J., Cheng-Xia P., Heng-Zi W., Lu-Jie Q. Comparison of the long-term follow-up and perioperative outcomes of partial nephrectomy and radical nephrectomy for 4 cm to 7 cm renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol 2019;19(48). DOI: 10.1186/s12894-019-0480-6. Available at: https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-019-0480-6.
107. Gill I.S., Kavoussi L.R., Lane B.R. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. J Urol 2007;178:41–6.
108. Bhosale P.R., Wei W., Ernst R.D. et al. Intraoperative sonography during open partial nephrectomy for renal cell cancer: does it alter surgical management? Am J Roentgenol 2014;203(4):822–7.
109. Polascik T.J., Menq M.V., Epstein J.L. et al. Intraoperative sonography for the evaluation and management of renal tumors: experience with 100 patients. J Urol 1995;154(5):1676–80.
110. Polascik T.J., Pound C.R., Menq M.V. et al. Partial nephrectomy: technique complications and pathological findings. J Urol 1995;154(4):1312–8.
111. Abreu A.L., Finelli A., Gill I.S. Management of localized renal cell carcinoma. Comprehensive textbook of genitourinary oncology. N.J. Vogelzang 3rd ed. LWW, 2006. P. 725−65.
112. Lane B.R., Tiong H.Y., Campbell S.C. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. J Urol 2009;181:2430−6.
113. Weight C.G., Kim S.P., Lohse C.M. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. Eur Urol 2011;60:458−64.
114. Blom J.H.M., van Poppel H., Maréchal J.M. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Eur Urol 2009;55:28–34.
115. Gratzke C., Seitz M., Bayrle F. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. BJU Int 2009;104:470−5.
116. Hemal A.K., Kumar A., Kumar R. Laparoscopic *versus* open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. J Urol 2007;177:862−6.
117. Wagner B., Patard J.J., Méjean A. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava

involvement in renal cell carcinoma. Eur Urol 2009;55:452–60.

118. Shuch B., Crispen P.L., Leibovich B.C. et al. Cardiopulmonary bypass and renal cell carcinoma with level IV tumour thrombus: can deep hypothermic circulatory arrest limit perioperative mortality? BJU Int 2011;107(5):724−8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09488.x.

119. Massari F., Di Nunno V., Gatto L. et al. Should CARMENA really change our attitude towards cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis evaluating cytoreductive nephrectomy in the era of targeted therapy. Target Oncol 2018;13(6):705−14. DOI: 10.1007/s11523-018-0601-2.

120. García-Perdomo H.A., Zapata-Copete J.A., Castillo-Cobaleda D.F. Role of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era: A systematic review and meta-analysis. Investig Clin Urol 2018;59(1):2−9. DOI: 10.4111/icu.2018.59.1.2.

121. Petrelli F., Coinu A., Vavassori I. et al. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies: a systematic review with a meta-analysis. Clin Genitourin Cancer 2016;14(6):465−72. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.04.001.

122. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 2001;345:1655–9.

123. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H. et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) genitourinary group radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 2001;358:966–70.

124. Hanna N., Sun M., Meyer C.P. et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a national cancer data base study. J Clin Oncol 2016;34(27):3267−75.

125. Heng D.Y., Wells J.C., Rini B. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol 2014;66(4):704−10.

126. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;379:417−27.

127. Bex A., Mulders P., Jewett M. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2019;5(2):164−70.

DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5543.

128. Волкова М.И. Взгляд онкоуролога на исследование CARMENA. Злокачественные опухоли 2018;8(4):26−9.

129. Barbastefano J., Garcia J.A., Elson P. et al. Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. BJU Int 2010;106(9):1266−9.

130. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак почки. РМЖ 2007;14:1094–9.

131. Alt A.L., Boorjian S.A., Lohse C.M. et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. Cancer 2011;117:2873–82.

132. Petralia G., Roscigno M., Zigeuner R. et al. 450 complete metastasectomy is an independent predictor of cancer-specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 2010;9(2):162.

133. Dabestani S., Marconi L., Hofmann F. et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. Lancet Oncol 2014;15(12):e549−61.

134. Ouzaid I., Capitanio U., Staehler M. Surgical metastasectomy in renal cell carcinoma: a systematic review. Eur Urol Oncol 2019;2(2):141–9.

135. Tomberg S.V., Visapaa H., Kilpelainen T.P. et al. Surgery for metastases of renal cell carcinoma: outcome of treatments and preliminary assessment of Leuven–Udine prognostic groups in the targeted therapy era. Scand J Urol 2018:52(5-6):419–26.

136. Guo Q., Zhang C., Guo X. et al. Incidence of bone metastasis and factors contributing to its development and prognosis in newly diagnosed renal cell carcinoma: a population-based study. Cancer Manag Res 2018;10:2935–44. DOI: 10.2147/CMAR.S170083.

137. Stenman M., Sinclair G., Paavola P. et al. Overall survival after stereotactic radiotherapy or surgical metastasectomy in oligometastatic renal cell carcinoma patients treated at two Swedish centres 2005–2014. Radiother Oncol 2018;127(3):501–6.

138. Pierorazio P.M., Johnson M.H., Patel H.D. et al. Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta-analysis. J Urol 2016;196(4):989−99. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.081.

139. Guo R.Q., Li X.G. Comparison of survival benefits of nephron-sparing intervention or active surveillance for patients with localized renal masses: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol 2019;19(1):74. DOI: 10.1186/s12894-019-0503-3.

140. Sun M., Bianchi M., Trinh Q.D. et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with

regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged ≥75 years with multiple comorbidities. BJU Int 2013;111:67−73.

141. Zini L., Perrotte P., Jeldres C. et al. A population-based comparison of survival after nephrectomy vs nonsurgical management for small renal masses. BJU Int 2009;103:899–904.

142. Sun M., Becker A., Tian Z. et al. Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing-risks of death tradeoffs between surgery and active surveillance. J Urol 2013;189:e672. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.3100.

143. Huang W.C., Pinheiro L.C., Russo P. et al. Surveillance for the management of small renal masses: outcomes in a population-based cohort. J Urol 2013;31(6_suppl):343. DOI: 10.1200/jco.2013.31.6_suppl.343.

144. Hyams E.S., Pierorazio P.M., Mullins J.K. et al. Partial nephrectomy vs non-surgical management for small renal masses: a population-based comparison of disease-specific and overall survival. J Urol 2012;187:e678.

145. Pierorazio P., McKiernan J., Allaf M. et al. Quality of life on active surveillance for small masses *versus* immediate intervention: interim analysis of the DISSRM (delayed intervention and surveillance for small renal masses) registry. J Urol 2013;189:e259. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.185.

146. Herrera-Caceres J.O., Jewett M.A.S. Roles for active surveillance in renal cancer. Curr Opin Urol 2018;28(4):375–82. DOI: 10.1097/mou.0000000000000506.

147. Rivero J.R., de La Cerda J. 3rd et al. Partial nephrectomy *versus* thermal ablation for clinical stage t1 renal masses: systematic review and meta-analysis of more than 3,900 patients. J Vasc Interv Radiol 2018; 29(1):18−29.

148. Pan X.W., Cui X.M., Huang H. et al. Radiofrequency ablation *versus* partial nephrectomy for treatment of renal masses: a systematic review and meta-analysis. Kaohsiung J Med Sci 2015;31:649−58.

149. Patel N., Cranston D., Akhtar M.Z. et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. BJU Int 2012;110(9):1270–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11130.x. Epub 2012 May 4.

150. Takaki H., Yamakado K., Soga N. et al. Midterm results of radiofrequency ablation *versus* nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. Jpn J Radiol 2010;28:460−8.

151. Arnoux V., Descotes J.L., Sengel C. et al. Perioperative outcomes and mid-term results of radiofrequency ablation and partial nephrectomy in indications of renal tumor treatment

and imperative nephron-sparing procedure. Prog Urol 2013;23(2):99−104.

152. Liu N., Huang D., Cheng X. et al. Percutaneous radiofrequency ablation for renal cell carcinoma vs. partial nephrectomy: Comparison of long-term oncologic outcomes in both clear cell and non-clear cell of the most common subtype. Urol Oncol 2017;35:530.e1–6. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.03.014. Epub 2017 Apr 10.

153. Lian H., Guo H., Zhang G. et al. Single-center comparison of complications in laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation with ultrasound guidance for renal tumors. Urology 2012;80(1):119−24.

154. Young E.E., Castle S.M., Gorbatiy V. et al. Comparison of safety, renal function outcomes and efficacy of laparoscopic and percutaneous radio frequency ablation of renal masses. J Urol 2012;187(4):1177−82.

155. Trudeau V., Larcher A., Boehm K. et al. Comparison of postoperative complications and mortality between laparoscopic and percutaneous local tumor ablation for t1a renal cell carcinoma: a population-based study. Urology 2016;89:63−7.

156. Kim S.D., Yoon S.G., Sung G.T. et al. Radiofrequency ablation of renal tumors: four-year follow-up results in 47 patients. Korean J Radiol 2012;13(5):625−33.

157. Atwell T.D., Schmit G.D., Boorjian S.A. et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. Am J Roentgenol 2013;200:461−6.

158. Samarasekera D., Khalifeh A., Autorino R., Kaouk J. Percutaneous radiofrequency ablation *versus* percutaneous cryoablation: long-term outcomes following ablation for renal cell carcinoma. J Urol 2013;189:e737−8.

159. Ortiz-Alvarado O., Anderson J.K. The role of radiologic imaging and biopsy in renal tumor ablation. World J Urol. 2010;28(5):551–7.

160. O'Neal D., Cohen T., Peterson C. Contrast-Enhanced Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation of Renal Tumors. J Kidney Cancer VHL 2018;5(1):7–14.

161. Fokas E., Henzel M., Hamm K. et al. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery? Analysis of 88 patients. Strahlenther Onkol 2010;186(4):210−7.

162. Ikushima H., Tokuuye K., Sumi M. et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(5):1389−93.

163. Zelefsky M.J., Greco C., Motzer R. et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for

extracranial metastases from renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(5):1744−8.

164. Hunter G.K., Balagamwala E.H., Koyfman S.A. et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. Pract Radiat Oncol 2012;2(4):e95−100.

165. Sarna G., Figlin R., de Kernion J. Interferon in renal cell carcinoma. The UCLA experience. Cancer 1987;59:610−2.

166. Cai W., Huang J., Yuan Y. et al. Sunitinib or Sorafenib as Neoadjuvant Therapy May not Improve the Survival Outcomes of Renal Cell Carcinoma with Tumor Thrombus. Urol Int 2018;101(4):391−9. DOI: 10.1159/000492723.

167. Rini B.I., Plimack E.R., Takagi T. et al. A phase II study of pazopanib in patients with localized renal cell carcinoma to optimize preservation of renal parenchyma. J Urol 2015;194:297–303.

168. Karam J.A., Devine C.E., Urbauer D.L. et al. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. Eur Urol 2014;66(5):874–80.

169. Riaz I.B., Faridi W., Husnain M. et al. Adjuvant therapy in high-risk renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc 2019;94(8):1524−34. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.045.

170. Karakiewicz P., Zaffuto E., Kapoor A. et al. Kidney Cancer Research Network of Canada consensus statement on the role of adjuvant therapy after nephrectomy for high-risk, non-metastatic renal cell carcinoma: A comprehensive analysis of the literature and meta-analysis of randomized controlled trials. Can Urol Assoc J 2018;12(6):173−80. DOI: 10.5489/cuaj.5187.

171. Messing E.M., Manola J., Wilding G. et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. J Clin Oncol 2003;21:1214–22.

172. Hinotsu S., Kawai K., Ozono S. et al. Randomized controlled study of natural interferon alpha as adjuvant treatment for stage II or III renal cell carcinoma. Int J Clin Oncol 2013;18:68–74.

173. Ravaud A., Motzer R.J., Pandha H.S. et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. N Engl J Med 2016;375:2246–54.

174. Haas N.B., Manola J., Uzzo R.G. et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-

metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet 2016;387:2008–16.

175. Motzer R.J., Haas N.B., Donskov F. et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib *versus* placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2017;35:3916–23.

176. Gross-Goupil M., Kwon T.G., Eto M. et al. Axitinib *versus* placebo as an adjuvant treatment for renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. Ann Oncol 2018;29:2371–8.

177. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa *versus* interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010;28:2137−43.

178. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370(9605):2103–11.

179. Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with sunitinib *versus* interferon alfa (IFN-α) as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma (mRCC). ASCO Annual Meeting Proceedings 2008. J Clin Oncol 2008;26(Suppl.):256s. Abstr.5024.

180. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:1061−8.

181. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib *versus* sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369(8):722−31.

182. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271−81.

183. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L. et al. Cabozantinib *versus* sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial. J Clin Oncol 2017;35:591–7.

184. Tannir N.M., Signoretti S., Choueiri T.K. et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in first-line treatment of patients with advanced sarcomatoid renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2021;27(1):78–86.

185. Albiges L., Tannir N.M., Burotto M. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open 2020;5(6):e001079.

186. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) *versus* s

unitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. J Clin Oncol 2021;39(suppl 15):abstr 4500.

187. Motzer RJ, Penkov K., Uemura H., et al. Avelumab + axitinib vs sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): Final overall survival (OS) analysis from the JAVELIN Renal 101 phase 3 trial. J Clin Oncol. 2024:42(suppl 16; abstr 4508).

188. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019; 380:1103–15.

189. Motzer R., Alekseev B., Sun-Young Rha et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384:1289–300.

190. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al. CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2021;384(9):829–41.

191. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125–34.

192. Motzer R.J., Rini B.I., Michaelson M. et al. Phase 2 trials of SU11248 show antitumor activity in second-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). J Clin Oncol 2005;23:abstr. 4508. 6–6–2005.

193. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008;372:449−56.

194. Rini B.I., Escudier B.J., Michaelson M.D. et al. Phase III AXIS trial for second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Effect of prior first-line treatment duration and axitinib dose titration on axitinib efficacy. J Clin Oncol 2012;30(Suppl. 5):354.

195. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib *versus* everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17:917–27.

196. Hutson T.E., Larkin J.M., Gold A. et al. A phase Ib clinical trial of the multitargeted kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). J Clin Oncol 2013;31(Suppl. 6):358.

197. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab *versus* everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803−13.

198. Pal S.K., Tangen C., Thompson Y.M. et al. Sunitinib *versus* cabozantinib, crizotinib or savolitinib in metastatic papillary renal cell carcinoma (pRCC): Results from the randomized phase II SWOG 1500 study. J Clin Oncol 2021;39(6_suppl):270.
199. McDermott D.F., Lee J.G., Ziobro M. et al. Open-label, single-arm, phase II Study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2021;39(9):1029.
200. Tykodi S., Gordan L., Alter R. et al. Nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): Safety and efficacy from CheckMate 920. J Clin Oncol 2021;39(suppl_6):309.
201. Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. Lancet Oncol 2009;10(8):757-63. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70162-7. Epub 2009 Jul 15.
202. Sánchez P, Calvo E., Durán I. Non-clear cell advanced kidney cancer: is there a gold standard? Anticancer Drugs 2011;22(Suppl. 1):9−14.
203. Koh Y., Lim H.Y., Ahn J.H. et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. Ann Oncol 2013;24(4):1026−31.
204. Escudier B., Molinie V., Bracarda S. et al. Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. Eur J Cancer 2016;69:226−35.
205. Rini B., Plimack E.R., Stus V. et al. KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1116−27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.
206. Deng H., Huang Y., Hong Z. et al. Pazopanib has equivalent anti-tumor effectiveness and lower Total costs than Sunitinib for treating metastatic or advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis. BMC Cancer 2019;19(1):489. DOI: 10.1186/s12885-019-5704-3.
207. Iacovelli R., Ciccarese C., Bria E. et al. Immunotherapy *versus* standard of care in metastatic renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2018;70:112−7. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.08.007.
208. Wallis C.J.D., Klaassen Z., Bhindi B. et al. First-line systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol 2018;74(3):309−21. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.036.
209. Hahn A.W., Klaassen Z., Agarwal N. et al. First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol Oncol

2019;2(6):708–15. DOI: 10.1016/j.euo.2019.09.002.

210. Mills E.J., Rachlis B., O'Regan C. et al. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. BMC Cancer 2009;9:34. DOI: 10.1186/1471-2407-9-34.

211. Amzal B., Fu S., Meng J. et al. Cabozantinib *versus* everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. PLoS One 2017;12(9):e0184423. DOI: 10.1371/journal.pone.0184423.

212. Pal S.K., Puente J., Yick Chin Heng D., Glen H. Phase II trial of lenvatinib (LEN) at two starting doses + everolimus (EVE) in patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC): Results by independent imaging review (IIR) and prior immune checkpoint inhibition (ICI). J Clin Oncol 2021;39(suppl 6):307.

213. Edwards S.J., Wakefield V., Cain P. et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2018;22(6):1−278. DOI: 10.3310/hta22060.

214. Kok V.C., Kuo J.T. Pazopanib as a second-line treatment for non-cytokine-treated metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis of the effect of treatment. BMC Urol 2016;16(1):34. DOI: 10.1186/s12894-016-0156-4.

215. Larkin J., Paine A., Tumur I. et al. Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. Expert Opin Pharmacother 2013;14(1):27−39. DOI: 10.1517/14656566.2013.758713.

216. El Rassy E., Aoun F., Sleilaty G. et al. Network meta-analysis of second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma: efficacy and safety. Future Oncol 2017;13(29):2709–17. DOI: 10.2217/fon-2017-0268.

217. Wen T., Xiao H., Luo C. et al. Efficacy of sequential therapies with sorafenib-sunitinib *versus* sunitinib-sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2017;8(12):20441–51. DOI: 10.18632/oncotarget.14671.

218. Bellmunt J., Esteban E., Muro X.G.D. et al. Pazopanib as Second-line Antiangiogenic Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma After Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Failure: A Phase 2 Trial Exploring Immune-related Biomarkers for Testing in the Post-immunotherapy/TKI Era. Eur Urol Oncol 2019;S2588-9311(19):30117–8. DOI: 10.1016/j.euo.2019.07.014.

219. Rousseau B., Kempf E., Desamericq G. et al. First-line antiangiogenics for metastatic renal

cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2016;107:44−53. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.08.012.

220. Seymour L., Bogaerts J., Perrone A. et al. RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol 2017;18(3):e143–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2.

221. Yasar H.A., Bir Yucel K., Arslan C. et al. The relationship between prognostic nutritional index and treatment response in patients with metastatic renal cell cancer. J Oncol Pharm Pract 2019;25:1078155219883004. DOI: 10.1177/1078155219883004. [Epub ahead of print].

222. Miyake H., Tei H., Fujisawa M. Geriatric nutrition risk index is an important predictor of cancer-specific survival, but not recurrence-free survival, in patients undergoing surgical resection for non-metastatic renal cell carcinoma. Curr Urol 2017;10(1):26–31. DOI: 10.1159/000447147.

223. Tahbaz R., Schmid M., Merseburger A.S. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. Curr Opin Urol 2018;28(1):62–79. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000454.

224. Silver J.A., Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. Am J Phys Med Rehabil 2103;92(8):715−27.

225. Tsimopoulou I., Pasquali S., Howard R. et al. Psychological prehabilitation before cancer surgery: A Systematic Review. Ann Surg Oncol 2015;22(13):4117−23. DOI: 10.1245/s10434-015-4550-z.

226. Swarm R., Abernethy A.P., Anghelescu D.L. et al. Adult Cancer Pain. J Natl Compr Canc Netw 2010;8(9):1046−86.

227. Azhar R.A., Bochner B., Catto J. et al. Enhanced recovery after urological surgery: a contemporary systematic review of outcomes, key elements, and research needs. Eur Urol 2016;70(1):176−87.

228. Recart A., Duchene D., White P.F. et al. Efficacy and safety of fast-track recovery strategy for patients undergoing laparoscopic nephrectomy. J Endourol 2005;19(10):1165−9.

229. Shin K.Y., Guo Y., Konzen B. et al. Inpatient cancer rehabilitation: the experience of a national comprehensive cancer center. Am J Phys Med Rehabil 2011;90(5):63–8.

230. Bourke L., Homer K.E., Thaha M.A. et al. Interventions to improve exercise behaviour in sedentary people living with and beyond cancer: a systematic review. Br J Cancer

2014;110:831–41.
231. Hunter E.G., Baltisberger J. Functional outcomes by age for inpatient cancer rehabilitation: a retrospective chart review. J Appl Gerontol 2013;32(4):443–56.
232. Segal R., Zwaal C., Green E. et al. Exercise for people with cancer guideline development G: Exercise for people with cancer: a systematic review. Curr Oncol 2017;24(4):e290–315.
233. Hu C., Zhang H., Wu W. et al. Acupuncture for pain management in cancer: a systematic review and meta-analysis. Evid Based Complement Alternat Med 2016;2016:1720239.
234. Mehling W.E., Jacobs B., Acree M. et al. Symptom management with massage and acupuncture in postoperative cancer patients: a randomized controlled trial. J Pain Symptom Manage 2007;33(3):258−66.
235. Lee S.H., Kim J.Y., Yeo S. et al. Meta-analysis of massage therapy on cancer pain. Integr Cancer Ther 2015;14(4):297–304.
236. Boyd C., Crawford C., Paat C.F. et al. Evidence for massage therapy working G: the impact of massage therapy on function in pain populations-A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: Part II, Cancer Pain Populations. Pain Med 2016;17(8):1553−68.
237. Kessels E., Husson O., van der Feltz-Cornelis C.M. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Neuropsychiatr Dis Treat 2018;14:479−94.
238. Rief H., Omlor G., Akbar M. et al. Feasibility of isometric spinal muscle training in patients with bone metastases under radiation therapy − first results of a randomized pilot trial. BMC Cancer 2014;14:67. https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-67.
239. Bensadoun R.J., Nair R.G. Low-Level laser therapy in the management of mucositis and dermatitis induced by cancer therapy. Photomed Laser Surg 2015;33(10):487−91.
240. Beisland C., Guðbrandsdottir G., Reisæter L.A. et al. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use. World J Urol 2016;34(8):1087−99.
241. Eggener S.E., Yossepowitch O., Pettus J.A. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. J Clin Oncol 2006;24(19):3101−6.
242. International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. 2004. 83. Available at: https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono83.pdf.
243. Doehn C., Grünwald V., Steiner T. et al. The diagnosis, treatment, and follow-up of renal

cell carcinoma. Dtsch Arztebl Int 2016;113(35–36):590–6.

244. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649−55.

245. Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod C. (ed.). Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press, 1949. Pp.191–205.

246. 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.

247. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

248. Ansel S. et al. Real-world experience (RWE) of safety and efficacy of 6-weekly pembrolizumab 400mg (pem6w) plus axitinib (axi) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). – 2022.

249. Choueiri T, Plimack E, Powles T, et al417 Phase 3 study of pembrolizumab + belzutifan + lenvatinib or pembrolizumab/quavonlimab + lenvatinib versus pembrolizumab + lenvatinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinomaJournal for ImmunoTherapy of Cancer 2021;9:doi: 10.1136/jitc-2021-SITC2021.417

250. Lee C. H. et al. Phase II Trial of Cabozantinib Plus Nivolumab in Patients With Non–Clear-Cell Renal Cell Carcinoma and Genomic Correlates //Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Т. 40. – №. 21. – С. 2333-2341.

251. Moran M. et al. Sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of real-world and clinical trials data //Targeted oncology. – 2019. – Т. 14. – №. 4. – С. 405-416.

252. Lee CH, Hötker AM, Voss MH, Feldman DR, Woo KM, Patil S, Coskey DT, Akin O, Hsieh JJ, Motzer RJ. Bevacizumab Monotherapy as Salvage Therapy for Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma Pretreated With Targeted Drugs. Clin Genitourin Cancer. 2016 Feb;14(1):56-62. doi: 10.1016/j.clgc.2015.07.010. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26404107; PMCID: PMC4965701.

253. Masters J. C. et al. Model-informed drug development supporting the approval of the avelumab flat-dose regimen in patients with advanced renal cell carcinoma //CPT: pharmacometrics & systems pharmacology. – 2022. – Т. 11. – №. 4. – С. 458-468.
254. Motzer R. J. et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): A double-blind, randomised, phase 3 trial //The Lancet. – 2023. – Т. 401. – №. 10379. – С. 821-832.
255. Izumi K. et al. Clinical outcomes of nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: Real-world data from a Japanese multicenter retrospective study //International Journal of Urology. – 2022.
256. lbiges L, Gurney H, Atduev V, Suarez C, Climent MA, Pook D, Tomczak P, Barthelemy P, Lee JL, Stus V, Ferguson T, Wiechno P, Gokmen E, Lacombe L, Gedye C, Perini RF, Sharma M, Peng X, Lee CH. Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-B61): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2023 Aug;24(8):881-891.
257. Lee CH, Voss MH, Carlo MI, Chen YB, Zucker M, Knezevic A, Lefkowitz RA, Shapnik N, Dadoun C, Reznik E, Shah NJ, Owens CN, McHugh DJ, Aggen DH, Laccetti AL, Kotecha R, Feldman DR, Motzer RJ. Phase II Trial of Cabozantinib Plus Nivolumab in Patients With Non-Clear-Cell Renal Cell Carcinoma and Genomic Correlates. J Clin Oncol. 2022 Jul 20;40(21):2333-2341.
258. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol. 2017 Oct 1;28(10):2340-2366.
259. Pal SK, Uzzo R, Karam JA, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2022 Oct 1;400(10358):1103-1116.
260. Motzer RJ, Bex A, Russo P, et al. Adjuvant Nivolumab for Localized Renal Cell Carcinoma at High Risk of Recurrence After Nephrectomy: Part B of the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III CheckMate 914 Trial. J Clin Oncol. 2024 Sep 20:JCO2400773.
261. Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-

month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Sep;23(9):1133-1144.

262. Международная классификация болезней – онкология (МКБ-О), 3 издание, 1 пересмотр. Сост. Э. Фритц, К. Перси, Э. Джек, К. Шанмугаратнам, Л. Собин, Д.М. Паркин, Ш. Уилан / Пер. с англ. А.В. Филочкиной, под ред. А.М. Беляева, О.Ф. Чепика, А.С. Артемьевой, А.А. Барчука, Ю.И. Комарова – СПб.: Издательство «Вопросы онкологии», 2017. – 352 с.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Алексеев Борис Яковлевич** – д.м.н., профессор, заведующий курсом онкоурологии при кафедре урологии ФПК МР РУДН, заведующий кафедрой онкологии МИУВ МГУПП, заместитель директора по науке МНИОИ им. П.А. Герцена − филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ученый секретарь Российского общества онкоурологов.
2. **Болотина Лариса Владимировна** − д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **Волкова Мария Игоревна** – д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач онкологического отделения №8 «Онкологического центра № 1 ГКБ имени С. С. Юдина ДЗМ».
4. **Говоров Александр Викторович** − д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Российское общество урологов.
5. **Каприн Андрей Дмитриевич** − академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».
6. **Костин Андрей Александрович** − д.м.н., главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
7. **Матвеев Всеволод Борисович** − академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе и заведующий урологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Российского общества онкоурологов.
8. **Михайленко Дмитрий Сергеевич** – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкогенетики ИВиДПО ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад.

Н.П. Бочкова»; руководитель рабочей группы по онкогенетике Российского общества медицинских генетиков.

9. **Носов Дмитрий Александрович** − д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Российское общество клинической онкологии.
10. **Пушкарь Дмитрий Юрьевич** − академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, главный специалист-уролог Минздрава России; Российское общество урологов.
11. **Фалалеева Наталья Александровна** – д.м.н., заведующая отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
12. **Феденко Александр Александрович** – д.м.н., профессор, заведующий отделом лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена − филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
13. **Хмелевский Евгений Витальевич** − д.м.н., профессор, заведующий отделом лучевой терапии МНИОИ им. П. А. Герцена, врач-радиотерапевт МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
14. **Горбань Нина Андреевна** – к.м.н., врач - патологоанатом отдела патоморфологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Российское общество онкопатологов.
15. **Смолярчук Максим Ярославович** – врач-радиолог, врач-радиолог, научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, президент МОО «Общество ядерной медицины».
16. **Белохвостова Анна Сергеевна** – к.м.н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии МРНЦ им. А. Ф. Цыба - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доцент кафедры радионуклидной медицины ИАТЭ НИЯУ МИФИ.
17. **Харчилава Реваз Ревазович** - к.м.н., директор учебного Центра врачебной практики "Пракси Медика", Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Блок по организации медицинской помощи:

1. **Геворкян Тигран Гагикович** − заместитель директора по реализации федеральных проектов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
2. **Иванов Сергей Анатольевич** − д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог ЦФО Минздрава России.
3. **Хайлова Жанна Владимировна** – к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
4. **Комаров Юрий Игоревич** - к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.
5. **Фоменко Юрий Александрович** - к.м.н., заместитель генерального директора по клинико-экспертной работе ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России.

Блок по сопроводительной терапии:

1. **Гладков Олег Александрович -** профессор, д.м.н., директор медицинского центра ООО “ЭВИМЕД”.
2. **Карасева Вера Витальевна -** д.м.н., доцент, профессор, кафедра онкологии ИНОПР ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Конфликт интересов

Все члены рабочей группы подтвердили отсутствие конфликта интересов/финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1) врачи-онкологи;
2) врачи-урологи;
3) врачи-радиологи;
4) врачи-радиотерапевты;
5) врачи-хирурги;
6) врачи-анестезиологи-реаниматологи;
7) врачи-терапевты;
8) врачи общей практики (семейные врачи);
9) врачи-неврологи;
10) врачи-генетики;
11) врачи-патологоанатомы;
12) врачи организации здравоохранения и общественного здоровья;
13) врачи-реабилитологи;
14) врачи – клинические фармакологи;
15) студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных;
- анализ современных научных разработок по проблеме герминогенных опухолей в России и за рубежом;
- обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Для оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) и уровней достоверности доказательств (УДД) по каждому тезису-рекомендации выполнен отдельный систематический обзор доказательств эффективности и/или безопасности медицинского вмешательства, включающий следующие этапы:

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 определенными ранее критериями.

3. Определение УДД и УУР на основании результатов систематического поиска и отбора публикаций о КИ.

Оценка УДД и УУР проводится на основании единых шкал, представленных в табл. П1–3.

Таблица П1. 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 П2. 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 исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе 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 П3. 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)

Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points – GPPs): доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Экономический анализ: анализ стоимости не проводился, публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидизации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидизации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-онкологов и урологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценка важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации 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.

Актуализация проводится не реже чем 1 раз в 3 года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с раком почки. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается, для того чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний при наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

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) клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов;
2) приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. N 116н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях" С изменениями и дополнениями от 24 января 2022 г.;
3) приказ Минздрава России от 04.06.2020 № 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями»;
4) приказ Минздрава России от 21.03.2022 № 182н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке паренхимы почки».
5) распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 г. № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»;
6) 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» (зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 № 54588).
7) методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019 г.

8) Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте http://grls.rosminzdrav.ru и на сайте RUSSCO.

Приложение А3-1. Параметры нефрометрических шкал RENAL и PADUA [11, 12]

Параметр	RENAL	PADUA
Максимальный диаметр опухоли	1 балл: ≤4 см	1 балл: ≤4 см
	2 балла: >4…<7 см	2 балла: 4–7 см
	3 балла: ≥7 см	3 балла: >7 см
Эндофитный/экзофитный рост	1 балл: ≥50 %	1 балл: ≥50 %
	2 балла: <50 %	2 балла: <50 %
	3 балла: эндофитный	3 балла: эндофитный
Собирательная система	Или почечный синус	1 балл: не вовлечена
	1 балл: на расстоянии >7 мм	2 балла: смещена/инфильтрирована
	2 балла: на расстоянии 4–7 мм	
	3 балла: на расстоянии ≤4 мм	
Полюсное расположение	1 балл: полностью над или под полюсной линией[a]	1 балл: верхний/нижний[b]
	2 балла: пересекает полюсную линию	2 балла: средний
	3 балла: >50 % пересекает полюсную линию или пересекает осевую почечную срединную линию или полностью между полюсными линиями	
Почечный край	–	1 балл: латеральный
		2 балла: медиальный
Почечный синус	Включено в собирательную систему	1 балл: не вовлечен
		2 балла: вовлечен
Передний/задний	Нет баллов	Нет баллов

[a]Полюсные линии определяются как плоскость почки, над или под которой медиальная губа паренхимы прерывается жиром почечного синуса, сосудами или собирательной системой при аксиальной визуализации.

[b]Полюсные линии определяются по почечному синусу.

Приложение А3-2. Термины, описывающие процедуры в клинической рекомендации и возможные (наиболее близкие) термины из действующей номенклатуры медицинских услуг

Термин, встречающийся в клинической рекомендации	Виды и подвиды медицинских услуг, наиболее подходящих под термин клинической рекомендации (на основании номенклатуры медицинских услуг, утвержденной приказом от 13 октября 2017 г. N 804н МЗ РФ)
Биопсия опухоли	A11.28.001 Биопсия почки A11.28.001.001 Биопсия почки под контролем ультразвукового исследования
УЗИ регионарных ЛУ и первичной опухоли	A04.28.001 Ультразвуковое исследование почек и надпочечников A04.01.001 Ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона) A04.28.002 Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей
Компьютерная томография (КТ) и МРТ органов грудной, брюшной полости и малого таза с контрастированием	A06.30.005.002 Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием A06.09.005.002 Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием A07.28.002 Сцинтиграфия почек и мочевыделительной системы A07.03.001.001 Сцинтиграфия костей всего тела A05.28.002.001 Магнитно-резонансная томография почек с контрастированием
Патолого-анатомического исследования биопсийного материала	A08.28.005.002 Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала почки с применением иммуногистохимических методов A08.28.005.003 Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала почки с

	применением гистохимических методов A08.28.002 Электронная микроскопия микропрепарата тканей почки
Аблация	A22.28.008.002 Радиочастотная абляция опухоли почки с ультразвуковой и/или компьютерно-томографической навигацией A16.28.070 Криоабляция новообразования почки
Хирургическое лечение	
	A16.28.003.001 Лапароскопическая резекция почки A16.28.003 Резекция почки A16.28.004.005 Радикальная нефрэктомия с резекцией соседних органов A16.28.004.004 Радикальная нефрэктомия с расширенной забрюшинной лимфаденэктомией A16.28.004.003 Роботассистированная нефрэктомия A16.28.004.002 Нефрэктомия с тромбэктомией из нижней полой вены A16.28.003.002 Роботассистированная резекция почки A16.28.004.001 Лапароскопическая нефрэктомия A16.28.004 Радикальная нефрэктомия

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

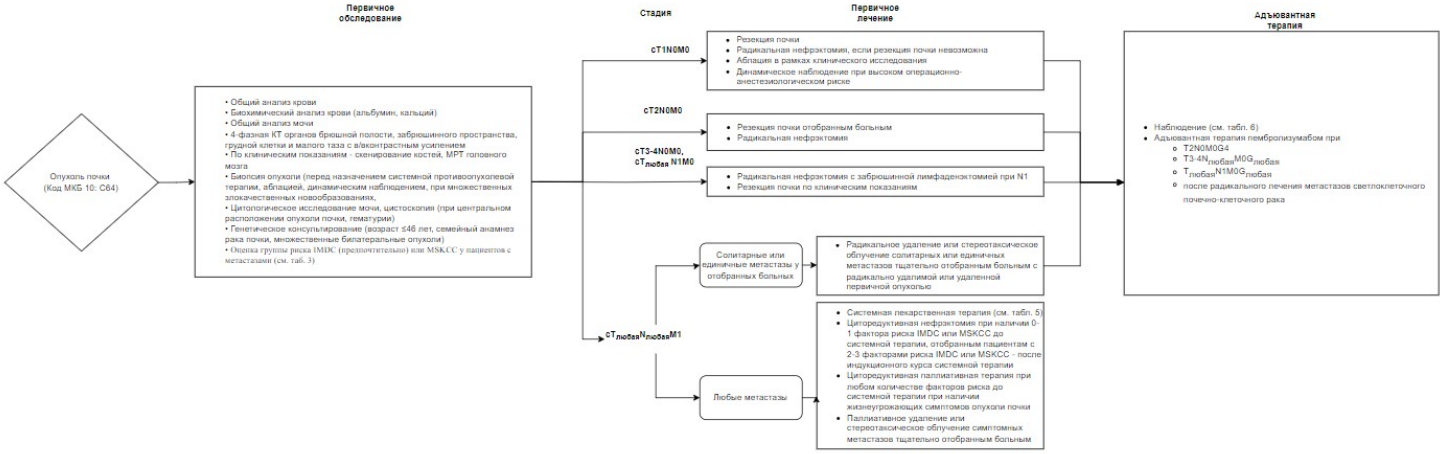


Таблица П4. Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с ПКР

Предшествующее лечение	**Группа прогноза IMDC**	**Режимы предпочтения/уровень рекомендаций**	**Альтернативные режимы/уровень рекомендаций**	**Допустимые режимы/уровень рекомендаций**
1-я линия терапии сПКР				
Не было	Хороший	Пазопаниб**/А Сунитиниб**/А	-	-
	Промежуточный и плохой	Ниволумаб** с ипилимумабом**/А Пембролизумаб** с акситинибом**/А Пембролизумаб** с ленватинибом**/А Ниволумаб** с кабозантинибом**/А	Авелумаб** с акситинибом**/А	Кабозантиниб**/В
1-я линия терапии ПКР с саркоматоидной дифференцировкой				
Не было	Хороший	Пембролизумаб** с акситинибом**/А Ниволумаб** с кабозантинибом**/А	Авелумаб** с акситинибом**/А Пембролизумаб** с ленватинибом**/А	–
	Промежуточный и плохой	Ниволумаб** с кабозантинибом**/А Ниволумаб** с ипилимумабом**/А	Авелумаб** с акситинибом**/А	-
1-я линия терапии несветлоклеточного ПКР				
Не было	Все группы прогноза, папиллярный вариант ПКР	Кабозантиниб**/В Пембролизумаб** с ленватинибом**/А	Пембролизумаб**/В Ниволумаб** с кабозантинибом**/А Ниволумаб** с ипилимумабом**/А Сунитиниб**/А Эверолимус**/С	–
	Все группы прогноза, все варианты несветлоклеточного ПКР, кроме рака собирательных трубочек	Пембролизумаб** с ленватинибом**/А	-	-
Последующая терапия				
Анти-VEGF	Все группы прогноза	Ниволумаб**/А Кабозантиниб**/А	Ленватиниб** с эверолимусом**/А	Акситиниб**/А
Анти-PD(L)-1 + анти-VEGF	Все группы прогноза	Клинические исследования	Кабозантиниб**/С Ленватиниб** с эверолимусом**/С	–
Анти-PD(L)-1 + анти-CTLA-4	Все группы прогноза	Клинические исследования	Клинические исследования	Кабозантиниб**/С Ленватиниб** с эверолимусом**/А Сунитиниб**/С Пазопаниб**/С
Две и более линии, любое	Все группы прогноза	–	–	Эверолимус**/В Сунитиниб**/В Пазопаниб**/В Бевацизумаб** с ИФН-α**/С Сорафениб**/С

Таблица П5. Критерии селекции пациентов с распространенным ПКР, получающих наибольшую клиническую пользу от режимов противоопухолевого лечения*

Режим	Популяция пациентов, получающая наибольшую клиническую пользу	Популяция пациентов, у которых режим является альтернативным	Балл по шкале ESMO-MCBS
Авелумаб** + акситиниб**	Отсутствие предшествующей терапии Группа плохого прогноза Возраст ≤ 65 лет Соматический статус ECOG 0-1[а] Отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии, высоких рисков кровотечения, декомпенсированной сердечной недостаточности и терминальной хронической болезни почек	-	3
Пембролизумаб** + акситиниб**	Отсутствие предшествующей терапии Группы промежуточного и плохого прогноза Наличие метастазов, вызывающих симптомы[б] Соматический статус ECOG 0-1[а] Отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии, высоких рисков кровотечения, декомпенсированной сердечной недостаточности и терминальной хронической болезни почек	Саркоматоидная дифференцировка ПКР	4
Пембролизумаб** + ленватиниб**	Отсутствие предшествующей терапии Группа плохого прогноза Наличие метастазов, вызывающих симптомы[б] Отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии, высоких рисков кровотечения, декомпенсированной сердечной недостаточности и терминальной хронической болезни почек	Саркоматоидная дифференцировка ПКР	4
Ниволумаб** + кабозантиниб**	Отсутствие предшествующей терапии Группы промежуточного и плохого прогноза Наличие метастазов, вызывающих симптомы[б] Саркоматоидная дифференцировка ПКР Отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии, высоких рисков кровотечения, декомпенсированной сердечной недостаточности и терминальной хронической болезни почек	-	4

Ниволумаб** + ипилимумаб**	Отсутствие предшествующей терапии Группа плохого прогноза Возраст ≤ 75 лет Саркоматоидная дифференцировка ПКР Соматический статус ECOG 0-1[а] У пациентов с интракраниальными метастазами при возможности их локального контроля	-	4
Сунитиниб**	Отсутствие предшествующей терапии Группа хорошего прогноза Отсутствие метастазов, вызывающих симптомы[б] Противопоказания или отказ от терапии ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа		3
Пазопаниб**	Отсутствие предшествующей терапии Группа хорошего прогноза Отсутствие метастазов, вызывающих симптомы[б] Противопоказания или отказ от терапии ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа		3
Кабозантиниб**	Предшествующая антиангиогенная терапия Группы хорошего и промежуточного прогноза Соматический статус ECOG 0-1* Метастазы более одной локализации Отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии, высоких рисков кровотечения, декомпенсированной сердечной недостаточности и терминальной хронической болезни почек	Отсутствие предшествующей терапии Группы промежуточного и плохого прогноза Противопоказания или отказ от терапии ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа Отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии, высоких рисков кровотечения, декомпенсированной сердечной недостаточности и терминальной хронической болезни почек	3
Ниволумаб**	Предшествующая антиангиогенная терапия Группы плохого и промежуточного прогноза Возраст ≤75 лет Соматический статус ECOG 0-1[а]	-	4

Ленватиниб** + эверолимус**	Предшествующая антиангиогенная терапия Соматический статус ECOG 0-1[а] Отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии, высоких рисков кровотечения, декомпенсированной сердечной недостаточности и терминальной хронической болезни почек	-	4
Акситиниб**	Предшествующая антиангиогенная терапия Противопоказания или отказ от терапии ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа, кабозантинибом, ленватинибом с эверолимусом Отсутствие неконтролируемой артериальной гипертензии, высоких рисков кровотечения, декомпенсированной сердечной недостаточности и терминальной хронической болезни почек	-	3

* клиническая польза оценена путем анализа клинической эффективности и целесообразности проведения лекарственного лечения злокачественных новообразований с применением шкалы ESMO-MCBS [259].
а – снижение соматического статуса не вызвано симптомами метастазов.
б – клинически значимые симптомы, требующие проведения противоопухолевой терапии, направленной на достижение объективного ответа, потенциально способного снизить интенсивность симптомов опухолевого процесса.

Приложение В. Информация для пациента

Пациента информируют о клинической картине и методах диагностики/стадирования ПКР, знакомят с различными методами лечения и их потенциальными результатами/осложнениями. Выбор метода лечения следует выполнять в результате такого собеседования после того, как пациент имел возможность задать все интересующие его вопросы.

Необходимо убедить пациента не стыдиться болезни и ознакомиться с научно-популярной литературой о ПКР.

Следует информировать пациента о характере последующего наблюдения после лечения ПКР, о важности регулярного обследования.

Пациентов с мПКР следует информировать о проводимых в Российской Федерации клинических исследованиях у пациентов с указанной стадией заболевания.

Самостоятельный контроль за течением заболевания со стороны пациента невозможен; приступы, требующие самостоятельной помощи, при раке почки отсутствуют; частота посещения врача определяется в индивидуальном порядке в каждом конкретном случае.

Преимущества отказа от табакокурения и потребления алкоголя

- Более высокие показатели выживаемости
- Бóльшая эффективность лечения
- Меньшее количество и выраженность побочных эффектов противоопухолевого лечения (сердечно-легочные осложнения, утомляемость, снижение массы тела, мукозиты, потеря вкуса)
- Ускоренное восстановление общего состояния после лечения
- Ниже риск рецидива
- Меньший риск вторых опухолей
- Меньший риск инфекций
- Выше качество жизни

Рекомендации при осложнениях химиотерапии/лучевой терапии – связаться с химиотерапевтом/лучевым терапевтом!

1) **При повышении температуры тела 38 °С и выше:**

- Рекомендовано применение противомикробной терапии по рекомендации химиотерапевта.

2) При стоматите:

- Диета – механическое, термическое щажение;
- Частое полоскание полости рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей; смазывать слизистую полости рта облепиховым (персиковым) маслом;
- Обрабатывать полость рта по рекомендации врача-химиотерапевта.

3) При диарее:

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье;
- Принимать препараты по рекомендации врача-онколога.

4) При тошноте:

- Принимать препараты по рекомендации врача-онколога.

Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Название на русском языке: Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG.

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): https://ecogacrin.org/resources/ecog-performance-status.

Оригинальная публикация: Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649−55 [245].

Тип: шкала оценки.

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т.д.).

Содержание (шаблон):

Балл	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100 % по шкале Карновского)
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу (70–80 % по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60 % по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30–40 % по шкале Карновского)

4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20 % по шкале Карновского)
5	Смерть

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г2. Шкала Карновского

Название на русском языке: Шкала Карновского.

Оригинальное название (если есть): Karnofsky Performance Status.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod C. (ed.). Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press, 1949. Pp.191–205 [246].

Тип: шкала оценки.

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

Содержание (шаблон):

Балл	Шкала Карновского
100	Состояние нормальное, жалоб нет
90	Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания
80	Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания
70	Обсуживает себя самостоятельно, неспособен к нормальной деятельности или активной работе
60	Нуждается периодически в помощи, но способен сам удовлетворять бóльшую часть своих потребностей
50	Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании
40	Инвалид, нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской
30	Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20	Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение
10	Умирающий
0	Смерть

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г3. Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома

Название на русском языке: Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома.

Оригинальное название: 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 [247].

Тип: шкала оценки.

Назначение: предназначена для количественной оценки болевого синдрома с учетом субъективных ощущений больного и подбора анальгезирующей терапии.

Содержание (шаблон):

«Оцените по шкале выраженность боли, где 0 – отсутствие боли, а 10 – нестерпимая боль максимальной выраженности».

Инструкция: больному на 10-сантиметровой линии предлагается отметить степень выраженности боли по шкале от 0 до 10.

Ключ: 1–3 балла – слабая боль; 4–7 баллов – умеренная боль; 8 и более баллов – сильная боль.

Приложение Г4. Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение RECIST 1.1

Название на русском языке: Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение 1.1.

Оригинальное название (если есть): Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 (RECIST).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026 [248].

Тип: шкала оценки.

Назначение: унификация оценки ответа солидных опухолей на лечение.

Содержание (шаблон):

Ответ на лечение	RECIST 1.1
Полный ответ	Отсутствие всех целевых образований или лимфоузлов ≥10 мм по короткой оси
Частичный ответ	Уменьшение сумм наибольших диаметров целевых очагов на ≥30 %
Прогрессирование	Увеличение сумм наибольших диаметров целевых очагов на ≥20 % с абсолютным приростом ≥5 мм Появление новых очагов
Стабилизация	Ничего из перечисленного

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г5. Критерии оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей iRECIST

Название на русском языке: Критерии оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей.

Оригинальное название (если есть): Immune-Related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (iRECIST).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Seymour L., Bogaerts J., Perrone A. et al. RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol 2017;18(3):e143–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2 [221].

Тип: шкала оценки.

Назначение: унификация оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию.

Содержание (шаблон):

Ответ на лечение	iRECIST
Полный ответ	Отсутствие всех целевых образований или лимфоузлов ≥10 мм по короткой оси
Частичный ответ	Уменьшение сумм наибольших диаметров целевых очагов на ≥30 %
Прогрессирование	Увеличение сумм наибольших диаметров целевых очагов на ≥20 % с абсолютным приростом ≥5 мм Появление новых очагов не является признаком прогрессирования; диаметры новых очагов прибавляются к общей сумме таргетных очагов; окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через 4 нед
Стабилизация	Ничего из перечисленного

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Документ подписан и передан через систему разработки и ведения стандартов медицинской помощи

Владелец сертификата: организация, сотрудник	Сертификат: серийный номер, период действия	Дата и время подписания
OID.1.2.643.100.4=7724295792, СНИЛС=07920654380, ОГРН=1067799011378, ИНН=772458357024, C=RU, S=77 г Москва, L=г Москва, STREET="пр-кт Вернадского, Д.29, ЭТАЖ 15 ПОМЕЩ. 1Н", O="ООО ""РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ""", CN="ООО ""РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО	02c240fe005ab37c814994c2ae77a3b813 С 2025.09.16 по 2026.12.16	2025.12.17 13:47:36
OID.1.2.643.100.4=7724295792, СНИЛС=07920654380, ОГРН=1067799011378, ИНН=772458357024, C=RU, S=77 г Москва, L=г Москва, STREET="пр-кт Вернадского, Д.29, ЭТАЖ 15 ПОМЕЩ. 1Н", O="ООО ""РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ""", CN="ООО ""РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО	02c240fe005ab37c814994c2ae77a3b813 С 2025.09.16 по 2026.12.16	2025.12.17 13:47:34
ИНН=500907755303, СНИЛС=02682711856, E=gazimiev_m_a@staff.sechenov.ru, C=RU, G=Магомед-салах Алхазурович, SN=Газимиев, CN=Газимиев Магомед-салах Алхазурович	2fcc135a94bd9f9044b0e78d019adec4 С 2025.12.02 по 2026.12.02	2025.12.17 13:21:22
ИНН=500907755303, СНИЛС=02682711856, E=gazimiev_m_a@staff.sechenov.ru, C=RU, G=Магомед-салах Алхазурович, SN=Газимиев, CN=Газимиев Магомед-салах Алхазурович	2fcc135a94bd9f9044b0e78d019adec4 С 2025.12.02 по 2026.12.02	2025.12.17 13:21:15
OID.1.2.643.100.4=7704278213, СНИЛС=03499811996, ОГРН=1117799001462, ИНН=701802145259, E=svasileva@russco.org, C=RU, S=77 город федерального значения Москва, L=ГОРОД МОСКВА, STREET="ТРУБНАЯ УЛ,ДОМ 25,КОРПУС 1", O="ОБЩЕРОССИЙСКАЯ	02c91a7900a6b29caa4dd90901444ed801 С 2025.03.20 по 2026.06.20	2025.12.15 16:10:59
OID.1.2.643.100.4=7714190568, СНИЛС=02153054900, ОГРН=1057700011082, ИНН=773133300683, E=l.papuk@oncology-association.ru, C=RU, S=77 город федерального значения Москва, L=ГОРОД МОСКВА, STREET="ПРИЧАЛЬНЫЙ ПРОЕЗД,ДОМ 8,КОРПУС	02eb1df80005b3dea342d958e3ba97d6ad С 2025.06.23 по 2026.09.23	2025.12.15 10:24:04

Утверждено:
Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ)
Президент АССХ, академик РАН

Бокерия Л.А.

Утверждено:
Общероссийская общественная Организация «Российское Кардиологическое общество»
Президент РКО, академик РАН

Шляхто Е.В.

Утверждено:
Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов»
Президент, профессор

Синицын В.Е.

м.п.

Утверждено:
Российское Научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению
Председатель, академик РАН

Алекян Б.Г.

м.п.

Утверждено:
Национальная курортная ассоциация
Президент НКА, профессор

Разумов А.Н.

Утверждено:
Национальная ассоциация экспертов по санаторно-курортному лечению
Президент РосОКР, профессор

Аронов Д.М.

м.п.

Клинические рекомендации

Аортальный стеноз

Кодирование по Международной статистической классификации Болезней и проблем, связанных со здоровьем: **I35.0 /I35.2 /I35.8/ I35.9/ Q23.0/ I06.0/ I06.2 /I06.8 / I06.9/ I08.2/ I08.8/ I08.9**

Возрастная группа: **взрослые**
Год утверждения: **2025**
Разработчик клинической рекомендации:

- **Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России**
- **Российское кардиологическое общество**

При участии:

- Национальной курортной ассоциации
- Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики
- Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов»
- Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению

Утверждено:
Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ)
Президент АССХ, академик РАН

Бокерия Л.А.

м.п.

Утверждено:
Общероссийская общественная Организация «Российское Кардиологическое общество»
Президент РКО, академик РАН

Шл[illegible]

Утверждено:
Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов»
Президент, профессор

Синицын В.Е

м.п.

Утверждено:
Российское Научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению
Председатель, академик РАН

Алекян Б.Г.

м.п.

Утверждено:
Национальная курортная ассоциация
Президент НКА, профессор

Разумов А.Н.

Утверждено:
Национальная ассоциация экспертов по санаторно-курортному лечению
Президент РосОКР, профессор

Ар[illegible]

Клинические рекомендации

Аортальный стеноз

Кодирование по Международной статистической классификации Болезней и проблем, связанных со здоровьем: **I35.0 /I35.2 /I35.8/ I35.9/ Q23.0/ I06.0/ I06.2 /I06.8 / I06.9/ I08.2/ I08.8/ I08.9**

Возрастная группа: **взрослые**
Год утверждения: **2025**
Разработчик клинической рекомендации:

- **Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России**
- **Российское кардиологическое общество**

При участии:

- **Национальной курортной ассоциации**
- **Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики**
- **Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов»**
- **Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению**

Оглавление

Оглавление 2

Список сокращений 4

Термины и определения 7

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 10

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 10

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 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.....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 16

2.4 Инструментальные диагностические исследования 18

2.4.1 Неинвазивные методы исследования 18

2.4.2 Инвазивные методы исследования 22

2.5 Иные диагностические исследования 23

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения23

3.1 Стратификация риска при планировании хирургического лечения пациента с аортальным стенозом 23

3.2 Консервативное лечение 24

3.3 Хирургическое лечение 31

3.4 Иное лечение 41

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.....43

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 47

6. Организация оказания медицинской помощи 53

7. Дополнительная информация (в том числе, факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 54

Критерии оценки качества медицинской помощи 54

Список литературы 58

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....76

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 83

Приложение А3-3. Опросник для больных с тяжелым аортальным стенозом по результатам эхокардиографии, для направления на консультацию в сердечно-сосудистый центр 84

Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....87

Приложение В. Информация для пациента 92

Приложение Г1-ГN. Шкалы, оценки, опросники, приведенные в тексте клинических рекомендаций. 97

Приложение Г1. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) 97

Приложение Г2. Тест «Встань и иди» с фиксацией времени 99

Приложение Г3. Оригинальная шкала Борга (Borg RPE, Rating of Perceived Exertion) 101

Приложение Г4. Шкала CHA2DS2-VASc 101

Приложение Г5. Шкала оценки периоперационного риска EuroSCORE 103

Приложение Г6. Шкала оценки периоперационного риска EuroSCORE II.....105

Приложение Г7. Шкала STS Score 107

Список сокращений

АВК – антагонисты витамина К

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АК – аортальный клапан

АЛТ – аланинаминотрансфераза

Антикоагулянты – B01A: Антитромботические средства

АС – аортальный стеноз

АСТ – аспартатаминотрансфраза

БАБ – бета-адреноблокаторы

БРА — блокатор рецепторов ангиотензина (антагонисты рецепторов ангиотензина II)

ВА – восходящая аорта

ДАК – двустворчатый аортальный клапанДАТТ - двойная антитромбоцитарная терапия

Дезагрегант - B01AC Антиагреганты кроме гепарина

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИЭ – инфекционный эндокардит

КАГ – коронарография

КБАВ – катетерная баллонная аортальная вальвулопластика

КДР – конечно-диастолический размер

КСР – конечно-систолический размер

КТ – компьютерная томография

КТА аорты– компьютерно-томографическая ангиография аорты (оптическая когерентная томография коронарных артерий)

КТ сердца – компьютерная томография сердца

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

Механический протез – протез аортального клапана механический двустворчатый ***

Биопротез – биологический протез – биопротез сердечного аортального клапана***

МК – митральный клапан

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

Мультидисциплинарная команда: врач-кардиолог, врач-сердечно-сосудистый хирург, врач любой другой узкой специализации в зависимости от сопутствующей патологии

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПАК – протезирование аортального клапана (протез аортального клапана механический двустворчатый***)

ПАК биологическим протезом – биопротез сердечного аортального клапана***

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, B01A: Антитромботические средства

СРБ – С-реактивный белок

Статины – C10AA ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

ТГ – триглицериды

ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана (эндоваскулярное протезирование аортального клапана)

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ФК АК – фиброзное кольцо аортального клапана

ФП = фибрилляция предсердий

ХсЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧП ЭхоКГ – эхокардиография чреспищеводная

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография (трансторакальная)

CHA2DS2VASc – шкала оценки риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с трепетанием и фибрилляцией предсердий (Приложение Г4).

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)

Svi – Stroke volume index (индекс ударного объема левого желудочка)

** – 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

- назначение лекарственного препарата по показаниям, не утверждённым государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению.

Термины и определения

ЕОК – Европейское общество кардиологов. В тексте настоящих клинических рекомендаций дополнительно указаны показания к тезисам в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества (ЕОК). В соответствии с международным документом выделяются классы рекомендаций и уровни доказательности.

Аортальный стеноз (АС) – порок сердца, обусловленный сужением устья аорты, в большинстве случаев вследствие ограничения подвижности и деформации створок аортального клапана.

Исход – любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства.

Клапанные пороки сердца – нарушение деятельности сердца, обусловленное морфологическими и/или функциональными изменениями одного или нескольких его клапанов. Изменения клапанов могут быть в виде стеноза, недостаточности или их сочетания.

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.

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

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.

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.

Пациент – физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.

Первый медицинский контакт – время первичного осмотра пациента врачом, фельдшером, медицинской сестрой или сотрудниками бригады скорой помощи, которые регистрируют электрокардиограмму (ЭКГ) (и имеют результаты ее интерпретации), могут выполнить первичные манипуляции (например, дефибрилляцию сердца). Первый медицинский контакт может состояться как на догоспитальном этапе, так и впервые при госпитализации пациента.

Протезирование клапана – замена нативного клапана протезом, выполняющим его функцию.

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.

Реконструкция клапана – восстановление функции клапана без его замены.

Симптом (от греч. symptomos – признак, совпадение) – это 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.

Состояние – изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи

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.

Хирургическое лечение – метод лечения заболеваний путем разъединения и соединения тканей в ходе хирургической операции.

Чрескожная баллонная вальвулопластика – восстановление функции клапана рентген-эндоваскулярными методами.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Аортальный стеноз (АС) - сужение устья аорты, препятствующее нормальному току крови из левого желудочка (ЛЖ) в аорту, что приводит к увеличению градиента давления между левым желудочком и аортой. Самой частой причиной является стеноз аортального клапана. Более редкие причины - подклапанный и надклапанный аортальный стеноз.

Гемодинамическими критериями АС являются:

- ускорение кровотока на АК более 2,0м/с
- уменьшение площади отверстия открытия АК менее 3см²

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

Самая частая причина АС у взрослых – кальцификация створок нормального трехстворчатого клапана или врожденного двустворчатого клапана [1-3]. Кальциноз распространяется от основания створок к их свободному краю, вызывая ограничение подвижности створок и уменьшение площади отверстия аорты без сращения по комиссурам. Кальцинированный АС – активный патологический процесс, характеризующийся воспалением и кальцификацией, также обсуждается вклад генетических факторов в развитие заболевания [3-7, 135-138]. АС ревматической этиологии обусловлен сращением по комиссурам с последующим разрушением и в итоге кальцификацией краев створок, в настоящее время встречается значительно реже, и как правило, сопровождается поражением МК. Врожденный порок АК может также привести к стенозу и является более частой причиной в молодом возрасте [8, 139]. Одной из причин формирования АС является и инфекционный эндокардит, который зачастую протекает бессимптомно или со стёртой картиной [9].

У взрослых обструкция при АС развивается постепенно, обычно десятилетиями. За этот период ЛЖ приспосабливается к систолической перегрузке давлением посредством

гипертрофии, которая приводит к увеличению толщины стенки ЛЖ, в то время как объем полости ЛЖ остается нормальным [5-7].

АС характеризуется длительной стадией компенсации насосной функции ЛЖ. В результате увеличения толщины стенки и уменьшения податливости миокарда рост конечного диастолического давления в ЛЖ не сопровождается его дилатацией. На поздних стадиях порока присоединяется систолическая дисфункция гипертрофированного миокарда с уменьшением фракции выброса ЛЖ и, соответственно, трансклапанных градиентов давления. Развитие концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ является адаптивной по отношению к высокому внутриполостному давлению, однако гипертрофированном сердце развивается относительное снижение коронарного кровотока, а также ограничение коронарного вазодилатационного резерва даже при отсутствии ИБС [1-3,6].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По мнению многих специалистов в мире не существует полноценных сведений о распространенности клапанных пороков сердца, в связи с чем необходимо проведение глобального эпидемиологического исследования. В исследовании Euro Heart Survey, в которое были включены 5001 взрослых пациентов с пороками клапанов сердца, наиболее часто регистрировались митральная регургитация и аортальный стеноз вследствие кальцификации клапана [1].

Точные эпидемиологические данные о распространенности АС в РФ в настоящее время отсутствуют. В Европе и США было проведено 4 эпидемиологических исследования по распространенности АС. По результатам 11911 эхокардиографических исследований АС был диагностирован у 0,4% пациентов. Распространенность АС увеличивается с возрастом и если до 65 лет она составляет 0,2%, то у пациентов от 65 до 74 лет – 1,3%, и 2,8% в возрасте старше 75 лет [10].

Учитывая отсутствие стратегии, направленной на предотвращение АС или замедление его прогрессирования, распространенность АС в ближайшее время не уменьшиться. Более того, в ближайшие десятилетия из-за повсеместного постарения населения ожидается значительное увеличение количества пациентов с АС. В соответствии с демографическими

статистическими данными по показателям распространенности, полученных из исследования населения в США, число лиц в возрасте 75 лет или старше, по крайней мере, с умеренным АС удвоится в течение следующих 50 лет [10].

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

I35.0 Аортальный (клапанный) стеноз

I35.2 Аортальный (клапанный) стеноз с недостаточностью

I35.8 Другие поражения аортального клапана

I35.9 Поражение аортального клапана неуточненное

Q23.0 Врожденный стеноз аортального клапана

I06.0 Ревматический аортальный стеноз

I06.2 Ревматический аортальный стеноз с недостаточностью

I06.8 Другие ревматические болезни аортального клапана

I06.9 Ревматическая болезнь аортального клапана неуточненная

I08.2 Комбинированное поражение аортального и трехстворчатого клапанов

I08.8 Другие множественные болезни клапанов

I08.9 Множественное поражение клапанов неуточненное

Примеры оформления диагнозов:

- *Основной:* Врожденный порок сердца: Двустворчатый аортальный клапан. Тяжелый аортальный стеноз.

  Осложнения: ХСН с сохранной ФВ (68%), Стадия 1, II-III ФК NYHA.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В таблице ПБ-1 приложение Б представлена тяжесть АС на основе данных гемодинамики и осмотра [2, 11].

При тяжелом стенозе и нормальном сердечном выбросе средний трансклапанный градиент давления обычно более 40 мм рт. ст. Однако у пациентов с тяжелым АС при

сниженном сердечном выбросе могут определяться более низкие трансклапанные градиенты и максимальные скорости.

На основании показателей градиента на аортальном клапане и сердечного выброса целесообразно выделять следующие фенотипы тяжелого АС: с нормальной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и высоким градиентом (normal flow-high gradient); со сниженной ФВЛЖ и высоким градиентом (low flow-high gradient); с низкой ФВЛЖ, сниженным ударным объемом и низким систолическим градиентом (classical low flow-low gradient); с нормальной или незначительно сниженной ФВЛЖ, сниженным ударным объемом и низким систолическим градиентом (paradoxical low flow-low gradient) [170].

Некоторые пациенты с тяжелым АС могут быть бессимптомными, тогда как с умеренным АС – имеют симптомы. Тактика ведения пациентов с АС, в первую очередь, показания к хирургической коррекции, базируется в значительной степени на присутствии или отсутствии симптомов. Даже при умеренном стенозе (максимальная скорость кровотока не более 3,0 м/с) средняя скорость прогрессирования стеноза следующая: увеличение максимальной скорости кровотока на 0,3 м/с ежегодно; увеличение среднего градиента давления на 7 мм рт. ст. ежегодно; уменьшение площади отверстия аортального клапана на 0,1 $см^2$ ежегодно [5, 12-14].

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

Длительное время АС протекает бессимптомно, зачастую диагностируется случайно, при проведении трансторакальной эхокардиографии (Эхо-КГ). Все клинические симптомы, выявляемые при расспросе и осмотре больных, не являются патогномоничными, что часто затрудняет раннюю диагностику. Характерными симптомами прогрессирующего АС являются стенокардия и обмороки. Нередко отмечаются одышка при физической нагрузке и в покое, нарушения сердечного ритма (желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий) [3, 6]. При физикальном осмотре пациентов с АС кожные покровы могут быть бледные, что обусловлено склонностью к периферическим вазоконстрикторным реакциям; в поздних стадиях может отмечаться акроцианоз. Периферические отеки выявляются при АС тяжелой степени. При перкуссии определяется расширение границ сердца влево и вниз; пальпаторно ощущается смещение верхушечного толчка, систолическое дрожание в яремной ямке.

Аускультативными признаками АС служит грубый систолический шум над аортой и над митральным клапаном, приглушение I и II тонов на аорте. При декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов в легких выслушиваются влажные хрипы и/или крепитация, появляются отеки нижних конечностей, может наблюдаться ортопноэ (пациент занимает вынужденное положение – сидя или лежа на кровати с приподнятым изголовьем), пальпаторно верифицируется гепатоспленомегалия.

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

Критерии установления диагноза/состояния:

Диагноз аортального стеноза устанавливается на основании совокупности жалоб, данных анамнеза, выявления с помощью диагностических методов обследования (ЭхоКГ). После установления диагноза определяются показания для хирургического лечения.

2.1 Жалобы и анамнез

На этапе диагностики проводится анализ жалоб и сбор анамнеза у всех пациентов с подозрением на АС. Во время сбора анамнеза у пациента с подозрением на АС уточняется о предыдущих случаях обращения за медицинской помощью и о результатах таких обращений, наличие результатов инструментальных исследований и заключений по этим исследованиям с целью оценки различных показателей в динамике, уточняется об известных сопутствующих заболеваниях пациента с целью оценки дополнительных рисков, уточняется обо всех принимаемых в настоящее время лекарственных препаратах с целью коррекции терапии, обо всех препаратах, прием которых ранее был прекращен из-за непереносимости или неэффективности для снижения риска аллергических и анафилактических реакций, а также оптимального выбора терапии.

- **Рекомендуется** прием (консультация) врача-кардиолога первичный и (или) прием (консультация) врача сердечно-сосудистого хирурга первичный (при установлении диагноза)

всем пациентам с подозрением на АС для верификации диагноза и определения дальнейшей тактики ведения [2, 3, 11].

ЕОК/РКО I B (УУР С, УДД 5)

- На этапе диагностики **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб (при патологии сердца и перикарда) врачом-кардиологом и\или врачом терапевтом, врачом общей практики (семейным врачом) у всех пациентов с подозрением на АС для верификации диагноза и определения дальнейшей тактики ведения [2, 3, 11].

ЕОК/РКО I B (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *анамнез АС у взрослых включает длительный латентный период, в течение которого заболеваемость и смертность очень низкие. Прогрессирование АС может быть более быстрым у пациентов с дегенеративным атеросклерозом (кальцификацией), чем у пациентов с врожденным АС или ревматизмом. Поэтому постоянное клиническое наблюдение обязательно для всех пациентов с легким и умеренным бессимптомным АС*.

- При расспросе пациента с известным или подозреваемым АС **рекомендуется** обратить внимание на наличие стенокардии, одышки при физической нагрузке, обмороков для того, чтобы исключить или подтвердить симптомный АС [2, 3, 6, 7, 11].

ЕОК/РКО IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *после появления указанных симптомов возрастает риск внезапной смерти, продолжительность жизни составляет два-три года* [2, 13].

Внезапная смерть, как известно, случается у пациентов с тяжелым АС. В проспективных исследованиях с использованием ЭхоКГ выявлено, что внезапная смерть у бессимптомных пациентов случается редко: менее чем у 1% пациентов с диагностируемым АС в год [12, 15, 16].

2.2 Физикальное обследование

Для диагностики всем пациентам с подозрением на АС, а также с целью выявления сопутствующих заболеваний проводится физикальное обследование. Во время физикального обследования всем пациентам с АС или подозрением на АС проводится: общий осмотр, исследование кожных покровов лица, туловища и конечностей пациента, осмотр и пальпация

области сердца, перкуссия и аускультация сердца и легких, пальпация пульса на лучевых артериях и артериях тыльной поверхности стоп, измерение АД по Короткову в положении лежа, сидя и стоя, подсчет ЧСС и частоты пульса, осмотр вен шеи, пальпация передней поверхности голени с целью определить наличие признаков венозного застоя, определение дефицита пульса, аускультация точек проекций сонных артерий, брюшной аорты, подвздошных артерий, пальпация живота, парастернальных точек и межреберных промежутков с целью выявления ряда признаков как основного, так и сопутствующих заболеваний.

- **Рекомендуется** обратить внимание на пальпацию артерий шеи для выявления усиленного пульса на сонных артериях, измерить артериальное давление на периферических артериях, выполнить аускультацию сердца и сосудов шеи с целью обнаружения патологических шумов и верификации диагноза [3, 6].

ЕОК/РКО I B (УУР С, УДД 5)

Комментарии*: АС обычно может быть заподозрен на основании выявления грубого нарастающе-убывающего (типа крещендо-декрещендо) систолического шума изгнания при аускультации. Данные осмотра являются специфичными, но не чувствительными для диагноза «тяжелый АС». К классическим признакам тяжелого АС относятся громкий (IV–VI степени) поздний систолический шум, распространяющийся на сонные артерии, раздвоение (в том числе парадоксальное) второго тона, медленный и малый пульс на сонной артерии. Шум лучше всего выслушивается справа или слева от верхнего края грудины. Нормальное расщепление второго тона сердца является надежным критерием для исключения тяжелого АС. Однако у пожилых пациентов каротидный пульс может быть нормальным из-за снижения эластичности сосудов, а систолический шум может быть мягким и распространяться к верхушке* [6, 7].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность при наличии показаний пациентам с АС, поступающим в стационар для оперативного лечения, выполнять 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, выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) (активированное частичное тромбопластиновое время, НМУ: определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, протромбинового индекса, определение концентрации Д-димера в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение активности антитромбина III в крови), определение международного нормализованного отношения (МНО) для прогноза риска периоперационных кровотечений и величины кровопотери; определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы резус (резус-фактор), определение фенотипа по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k и определение антиэритроцитарных антител; 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, 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 ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови для исключения ассоциации с ВИЧ-инфекцией, гепатитом при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [4, 11, 14, 17, 18].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *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, 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 ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в рамках предоперационной подготовки может быть выполнен в рамках оказания первичной медицинской помощи.*

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа мочи и общего (клинического) анализа крови развернутого с оценкой гематокрита, исследованием уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов в крови у всех пациентов с АС в рамках первичного обследования и при поступлении в стационар, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [14, 18].

ЕОК/РКО I C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня калия, натрия, глюкозы, креатинина, общего белка, альбумина, мочевины, общего билирубина, определение активности АЛТ и АСТ в крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, С-реактивного белка в сыворотке крови) для оценки почечной и печеночной функции, исключения воспаления; исследование уровня общего холестерина крови, уровня ХсЛНП и ТГ с целью выявления фактора риска сопутствующего атеросклероза и при необходимости коррекции терапии у всех пациентов с АС в рамках первичного обследования и при поступлении в стационар, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред-и /или послеоперационном периоде [14, 17, 18].

ЕОК/РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность определения уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови всем пациентам с АС в рамках первичного обследования и далее по необходимости с целью стратификации риска летальности, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [14, 17, 18].

ЕОК/РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.4.1 Неинвазивные методы исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на АС регистрация 12-канальной ЭКГ в покое для выявления нарушений ритма, проводимости и гипертрофии ЛЖ, а также при необходимости в случае оперативного лечения в пред-и/или послеоперационном периоде [6, 7, 14, 18, 141,176].

ЕОК/РКО I B (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *отсутствие гипертрофии желудочков, дилатации предсердий, аритмий, нарушений проводимости, перенесенного инфаркта миокарда и признаков острой ишемии на ЭКГ является важной информацией. В случае выявления патологических*

изменений на ЭКГ у пациента с сердечным шумом, таких как желудочковая гипертрофия или перенесенный инфаркт, должно проводится более тщательное обследование, в том числе ЭхоКГ.

- ЭхоКГ **рекомендуется** всем пациентам при наличии грубого систолического шума, нерасщепленного второго тона или симптомов, указывающих на АС для верификации диагноза [2, 4-6, 11, 18, 142,176].

ЕОК\РКО I A (УУР С, УДД 5)

- ЭхоКГ **рекомендуется** всем пациентам с подозрением на АС или ранее диагностированным АС для диагностики и оценки тяжести АС, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [2, 4, 5, 11, 14, 18, 142,176].

ЕОК\РКО I A (УУР С, УДД 5)

- ЭхоКГ **рекомендуется** всем пациентам с подозрением на АС или ранее диагностированным АС для оценки толщины стенки, объема и функции ЛЖ, исключения ИЭ, тромбоза [2, 4, 5, 11, 14, 18, 142, 176-178].

ЕОК\РКО I A (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения добутаминовой стресс-эхокардиографии (эхокардиографии с фармакологической нагрузкой) для оценки выраженности стеноза АК и «сократительного резерва» миокарда у пациентов с АС и низким градиентом/низкой скоростью кровотока при наличии дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 50%) [5, 11, 18-20,176].

ЕОК/РКО IIb B (УУР С, УДД 4)

Комментарии: *у пациентов с тяжелым АС на фоне инфузии добутамина** происходит повышение ударного объема и увеличение градиента, тогда как площадь АК остается прежней. Увеличение площади АК (>1,0 см^2) и ускорение скорости потока после инфузии низких доз добутамина** свидетельствует о наличии псевдо-тяжелого АС. Если при инфузии добутамина** не происходит повышения ударного объема (менее 20% от исходного показателя), то это свидетельствует о низком «сократительном резерве» миокарда и*

*плохом прогнозе как при медикаментозной терапии, так и при хирургическом вмешательстве. Проба с добутамином** у пациентов с АС должна выполняться только в центрах, имеющих опыт проведения фармакологических стресс-проб, в присутствии врача-кардиолога.*

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность проведения ЧП ЭхоКГ для оценки механизмов и тяжести АС пациентам при клинической необходимости, с недостаточно информативной визуализацией трансторакальной ЭхоКГ, и интраоперационно – для оценки результатов реконструктивной операции на клапане, и при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [2-5, 11, 14, 18,176].

ЕОК/РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- **Не рекомендуется** ЧП ЭхоКГ для рутинной оценки морфологии и гемодинамики АК, когда данные трансторакальной ЭхоКГ удовлетворительные [2-5, 11, 14, 18].

ЕОК\РКО III A (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** выполнение холтеровского мониторирования сердечного ритма пациентам с АС и сопутствующими нарушениями ритма и/или проводимости с целью выявления последних, и при необходимости подбора терапии, а также в случае оперативного лечения при необходимости пред-и/или послеоперационном периоде [2, 4, 18].

ЕОК/РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки всем пациентам с подозрением на АС для диагностики как основного, так и для исключения иных заболеваний сердца и крупных сосудов, а также внесердечной патологии (патологии других органов средостения, легких, плевры), а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [6, 7].

ЕОК/РКО I B (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *прицельная рентгенография органов грудной клетки дает качественную информацию о размерах полостей сердца, легочном кровотоке, легочном и системном венозном давлении и кальцификации сердца. Патологические изменения рентгенограммы органов грудной клетки являются показанием к проведению ЭхоКГ.*

- **Рекомендуется** проведение нагрузочных тестов (электрокардиографии с физической нагрузкой, эхокардиографии с физической нагрузкой, велоэргометрии) у асимптомных пациентов с АС для выявления индуцированных нагрузкой симптомов и неадекватной реакции системного АД [2, 11, 14, 18, 21, 22].

ЕОК\РКО I B (УУР B, УДД 2)

- Нагрузочные тесты **не рекомендуется** выполнять у симптомных пациентов с АС [2, 11, 14, 18, 21, 22].

ЕОК\РКО III A (УУР B, УДД 2)

Комментарии: *нагрузочное тестирование у бессимптомных пациентов должно быть выполнено только под наблюдением опытного врача с постоянным контролем АД и ЭКГ. Исследование имеет низкую диагностическую точность для оценки сопутствующей ИБС. Это связано с наличием патологической исходной ЭКГ, гипертрофией ЛЖ и сниженным коронарным резервом.*

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца у пациентов с подозрением на АС при неадекватном качестве и/или противоречивых результатах ЭхоКГ для оценки степени регургитации на клапане, объемов, размеров и сократимости левого и правого желудочков, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [2, 11, 14, 18, 21, 23].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность проведения компьютерной томографии (КТ) сердца (при наличии возможности) с контрастированием пациентам с подозрением на АС для оценки выраженности стеноза, степени кальциноза и планиметрических измерений, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [2, 4, 11, 14, 18, 21, 24, 25,176].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *КТ сердца широко используется в топической диагностике аневризм восходящей аорты. Также имеет важную роль в подготовке пациентов к* транскатетерной имплантации аортального клапана (*ТИАК)*.

- КТ сердца с внутривенным контрастированием и ЭКГ-синхронизацией (спиральная компьютерная томография сердца с ЭКГ-синхронизацией), а также КТА **рекомендуется** всем пациентам, которые рассматриваются в качестве кандидатов на проведение (ТИАК) [2, 4, 11, 14, 18, 21, 24, 25].

ЕОК/РКО I C (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения КТ сердца без контрастирования для подсчета кальциевого индекса и подтверждения тяжелого АС у пациентов со сниженным ударным объемом и низкими трансклапанными градиентами [24, 65].

ЕОК/РКО IIa B (УУР B, УДД 2)

Комментарии: *предлагаются следующие пороговые значения кальциноза АК в единицах Агатстона: >3000 (мужчины), >1600 (женщины) - высокая вероятность тяжелого АС; >2000 (мужчины), >1200 (женщины) - средняя вероятность; <1600 (мужчины), <800 (женщины) - низкая вероятность.*

- **Рекомендуется** выполнение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексное) пациентам перед операцией на АК с целью дообследования, получения информации о сопутствующей патологии, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [11, 14, 18, 21, 23].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

2.4.2 Инвазивные методы исследования

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения компьютерно-томографической коронарографии как альтернативы коронарографии (КАГ) перед хирургическим вмешательством на аортальном клапане при тяжелом приобретенном пороке клапана и низкой вероятности ИБС или у которых стандартная КАГ технически невозможна или связана с высоким риском [11, 14, 18].

ЕОК IIa C (УУР C, УДД 5)

- Выполнение КАГ или оценка ранее выполненной (не позднее 6 месяцев) **рекомендуется** всем пациентам с АС для выявления гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий перед "открытым" хирургическим, транскатетерным или гибридным

вмешательством в следующих ситуациях: возраст старше 40 лет, анамнез и/или симптомы ИБС, признаки ишемии миокарда, снижение ФВ ЛЖ <50%, один и более факторов риска ИБС, постлучевого поражения для исключения сопутствующего гемодинамически значимого стеноза коронарного русла перед оперативным вмешательством на клапане [11, 18].

ЕОК I C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность необходимости выполнения катетеризации правых камер сердца в индивидуальном порядке в тех случаях, когда результаты данного исследования влияют на выбор оптимальной тактики лечения [11, 14].

ЕОК/РКО IIb B (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность невыполнения КАГ у пациентов, которым планируется ТИАК, если качество предшествующей КТ-ангиографии, позволяет исключить значимое поражение коронарных артерий [176,182-186].

ЕОК IIa B (УУР В, УДД 2)

2.5 Иные диагностические исследования

Иные диагностические исследования в рамках диагностики АС не предусмотрены, возможно расширение диагностических исследований по решению врача в зависимости от клинической ситуации и состояния пациента.

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

3.1 Стратификация риска при планировании хирургического лечения пациента с аортальным стенозом

Для выбора хирургической тактики и оптимизации лечения важнейшей задачей является выявление факторов риска и прогнозирование исхода операции. С этой целью используются формулы для оценки риска летального исхода, представленные на сайтах Общества торакальных хирургов (Society of Thoracic Surgeons – STS) [147] и Европейской системы оценки риска кардиохирургических операций (European System for Cardiac Operative

Risk Evaluation – EuroSCORE) [148]. Логистический EuroSCORE ≥ 10%, EuroSCORE II ≥4 % или уровень оперативного риска ≥ 10%, по данным шкалы STS, предложены как критерии высокого риска [149,150]. Выбор дополнительных методов обследования для верификации сопутствующих заболеваний определяется клинической ситуацией. При планировании лечения пациента важно учитывать ряд факторов, не включенных в шкалы EuroSCORE и STS, но влияющих на риск осложнений вмешательства на АК. Хрупкость – снижение физиологического резерва и возможности поддерживать гомеостаз, что повышает чувствительность к стрессу и, соответственно, риски осложнений при хирургических и транскатетерных вмешательствах. Оценка хрупкости базируется на ряде объективных критериев, для решения этой задачи разработаны соответствующие шкалы [151-153]. С высоким риском осложнений и плохим прогнозом после хирургических или транскатетерных вмешательств на АК ассоциированы состояние недостаточного питания, истощение, а также когнитивные нарушения [154,155]. Индивидуальные анатомические особенности, влияющие на технику хирургической коррекции: "фарфоровая" аорта, тяжелый кальциноз ФК АК и прилегающих структур выходного отдела ЛЖ [156,157]. Патология других органов и систем – заболевания почек, печени, легких. Печеночная недостаточность до операции ассоциирована с повышенным риском осложнений. Имеющаяся у пациента хроническая болезнь почек 4 и 5 стадии (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин) обусловливает высокий риск развития в ближайшем послеоперационном периоде острой почечной недостаточности, необходимости диализа, тяжелых осложнений и неблагоприятного исхода. Патология легких в сочетании с болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде после вмешательства на АК с использованием полной срединной стернотомии в случае продленной искусственной вентиляции легких является фактором риска осложнений со стороны дыхательной системы [159-161]. Так как с возрастом пациента растет встречаемость и тяжесть сопутствующих заболеваний, верная оценка соотношения риска и пользы того или иного метода лечения усложняется. Планируя лечение пациента, необходимо принимать во внимание возможности, опыт и результаты конкретной клиники, где будет лечиться пациент. В решении этих задач основную роль должна играть мультидисциплинарная команда специалистов.

3.2 Консервативное лечение

Профилактика обострения ревматической лихорадки

- **Рекомендуется** антибактериальная терапия для профилактики обострения ревматической лихорадки у пациентов с ревматическим АС [11, 14, 18, 26, 27].

ЕОК\ РКО I A (УУР С, УДД 1)

Комментарии: *показано профилактическое назначение антибиотиков пенициллинового ряда (J01C Бета-лактамные антибактериальные препараты, пенициллины) в течение 10 лет после последнего обострения ревматической лихорадки или до достижения 40 лет. Пациенты, которые имели одну ревматическую атаку, имеют высокий риск повторных обострений ревматизма. У страдающих ревмокардитом повышена склонность к повторным ревматическим атакам, в связи, с чем их вторичная профилактика имеет большое клиническое значение, предупреждая прогрессирование порока, декомпенсацию ХСН, тромбоэмболические события в магистральные сосуды. Непрерывная антибактериальная профилактика, в совокупности с установлением лабораторно подтвержденного этиологического агента ревматизма, доказала свою эффективность. Пожизненная профилактика показана пациентам с АС высокого риска (носительство стрептококка группы А).*

- **<u>Профилактика инфекционного эндокардита</u>Рекомендуется** проводить профилактику инфекционного эндокардита пациентам с АС с целью предотвращения развития инфекционного эндокардита согласно действующим клиническим рекомендациям «Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств» [143].

ЕОК/РКО I B (УУР С, УДД 5)

<u>Лечение АГ и гиполипидемическая терапия</u>

- **Рекомендуется** лечение АГ у асимптомных пациентов с АС или пациентов с АС умеренной степени тяжести в соответствии с текущими клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых». Дозы препаратов, влияющих на пред- и постнагрузку, должны титроваться медленно при тщательном контроле за состоянием АД [11, 14, 17, 18, 144, 176].

ЕОК/РКО IIa B (УУР С, УДД 5)

Комментарии*: для коррекции АГ можно использовать ингибиторы АПФ/БРА. Диуретики, бета-адреноблокаторы должны назначаться с осторожностью, особенно у больных с тяжелым бессимптомным АС* [28-30].

- Применение статинов **не рекомендуется** для замедления прогрессирования АС [11, 14, 18, 27, 31,176].

ЕОК/РКО IIIA (УУР А, УДД 2)

- Применение статинов **рекомендовано** всем пациентам с АС для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, основываясь на стандартных шкалах риска согласно действующим клиническим рекомендациям «Нарушения липидного обмена» [11, 14, 18, 27, 31,145].

ЕОК/РКО IA (УУР С, УДД 5)

Комментарий: *пациентам с клиническими проявлениями порока необходимо хирургическое вмешательство, а не медикаментозная терапия. В то же время тщательная оценка и воздействие на факторы риска развития атеросклероза важны у пациентов с поражением АК для профилактики сопутствующей ИБС.*

<u>Лечение сердечной недостаточности</u>

- Медикаментозная терапия ХСН **рекомендована** всем пациентам с тяжёлым АС согласно действующим клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность» [14, 17, 18, 146,176].

ЕОК\РКО I A (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *терапия АС обязательно должна включать стандартную при ХСН медикаментозную терапию – диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, калийсберегающие диуретики (C03D Антагонисты альдостерона и другие калийсберегающие средства), антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с другими средствами, ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа (глифлозины) – что позволяет как улучшить симптоматику, так и улучшить прогноз пациентов* [14, 17, 18].

*иАПФ/валсартан+сакубитрил**, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты альдостерона, дапаглифлозин**/эмпаглифлозин** (ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа) показаны в составе комбинированной четырехкомпонентной терапии для лечения всем пациентам с симптомной ХСН со сниженной ФВ (≤40%) для снижения госпитализации из-за ХСН и смерти. У пациентов с ХСН с умеренно сниженной*

ФВ может быть показано назначение иАПФ/БРА, БАБ, разрешенных при ХСН со сниженной ФВ, и антагонистов альдостерона с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти. Для иАПФ и БРА имеются ограниченные доказательства способности уменьшать выраженность симптомов и улучшать ФК при ХСН с сохраненной ФВ. Пациентам с ХСН с сохраненной ФВ БАБ могут быть назначены при наличии дополнительных показаний.

Дозы препаратов, влияющих на пред- и постнагрузку, должны титроваться медленно при тщательном контроле за состоянием АД, так как чрезмерное уменьшение преднагрузки может понизить сердечный выброс, снизить системное АД, особенно у пациентов с тяжелым АС из-за небольшого объема гипертрофированного ЛЖ. Следует помнить, что использование вазодилататоров (C01D Вазодилататоры для лечения заболеваний сердца) у таких пациентов сопряжено с риском гипотонии. При обмороке, если он не вызван бради- или тахиаритмией, какой-либо специфической терапии нет. Во всех случаях назначения диуретиков показано тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек.

После успешно проведённого хирургического лечения АС, но сохраняющейся ХСН, стандартная терапия ХСН не противопоказана.

Антикоагулянтная терапия

- Всем пациентам, которым имплантирован механический протез, **рекомендуется** прием антагонистов витамина В (АВК) пожизненно под контролем МНО для профилактики тромбоэмболических осложнений [11, 14, 18, 36-38,176,188,189].

ЕОК I B (УУР А, УДД 1)

- Всем пациентам на терапии АВК **рекомендуется** самоконтроль МНО при условии предшествовавшего соответствующего обучения в школе пациента и осуществления врачебного контроля (дистанционный мониторинг лабораторного показателя или регулярные посещения врача) [18, 37, 38,176,187].

ЕОК\РКО I B (УУР А, УДД 1)

- **Рекомендуется поддерживать** МНО на уровне 2,5 (в диапазоне от 2,0 до 3,0) у пациентов с имплантированным механическим протезом, не имеющих факторов риска

тромбоэмболических осложнений и на уровне 3,0 (в диапазоне 2,5-3,5) при наличии одного и более факторов (Таблица ПА3-3, приложение А3) [14, 36,176].

ЕОК\ РКО I В (УУР С, УДД 5)

- Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) и/или двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) **не рекомендованы** у пациентов с установленными механическими протезами клапанов [11, 18, 176].

ЕОК\ РКО III В (УУР С, УДД 5)

- Добавление низкодозовой ацетилсалициловой кислоты** (75-100 мг\сутки) к АВК **рекомендуется** после тромбоэмболических осложнений, произошедших несмотря на корректный контроль МНО [11, 18, 43, 44, 176].

ЕОК\РКО IIa С (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность добавления низкодозовой ацетилсалициловой кислоты** (75-100 мг\сутки) к АВК у отдельных пациентов с механическими протезами при наличии сопутствующего атеросклероза и низкого риска кровотечений [11, 18, 43, 44, 176].

ЕОК\РКО IIa С (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность добавления низкодозовой ацетилсалициловой кислоты ** (75-100 мг/сут.) к АВК после аортокоронарного шунтирования пациентам с механическим протезом АК в течение 12 месяцев от даты операции [14].

ЕОК\РКО IIb С (УУР С, УДД 5)

- У пациентов высокого геморрагического риска с имплантированными коронарными стентами и механическим протезом АК **рекомендуется** рассмотреть длительность назначения тройной терапии ацетилсалициловая кислота ** (75-100 мг/сут.), клопидогрел** (75 мг/сут.) и АВК в течение 1 недели, независимо от типа используемого стента и клинической манифестации (острый коронарный синдром или стабильная ИБС) [14, 45, 46].

ЕОК\РКО IIa В (УУР А, УДД 3)

Комментарии: *после отмены ацетилсалициловой кислоты ** (75-100 мг/сут.), продолжить двойную терапию, включающую предпочтительно клопидогрел** (75 мг/сут.) и*

*АВК, с отменой дезагреганта и монотерапией через 6 месяцев, после планового ЧКВ и через 12 месяцев после ОКС***.**

- У пациентов с механическим протезом АК и имплантированными коронарными стентами, относящихся к группе высокого ишемического риска (острый коронарный синдром или наличие анатомических/процедурных особенностей), превышающего риск кровотечения, **рекомендуется** рассмотреть возможность назначения тройной терапии, включающей ацетилсалициловую кислоту** (75-100 мг/сут.), клопидогрел** (75 мг/сут.) и АВК сроком до 30 дней [14,45,46].

ЕОК\РКО IIa B (УУР А, УДД 3)

Комментарии: *добавление невысоких доз (75-100 мг/сутки) ацетилсалициловой кислоты к терапии АВК может снижать частоту тромбоэмболических осложнений за счет повышения риска кровотечений. Следовательно, добавление дезагрегантов (B01AC Антиагреганты кроме гепарина) к АВК должно проводиться пациентам с очень высоким риском тромбоэмболических осложнений, когда преимущества существенно перевешивают риски* [46]. *В случае пациентов с тромбоэмболическими осложнениями на фоне целевых уровней МНО к АВК должны быть добавлены невысокие дозы (75-100 мг/сутки) ацетилсалициловой кислоты***.*

- У пациентов с механическим протезом АК, нуждающихся в ацетилсалициловой кислоте** и/или клопидогреле** в дополнение к АВК, **рекомендуется** тщательно поддерживать дозировку АВК в нижней части целевого терапевтического диапазона МНО и сроки должны быть >65-70% терапевтического времени [14].

ЕОК\РКО IIa B (УУР С, УДД 5)

- У пациентов, не имеющих показаний к антикоагулянтной терапии, назначение низкодозовой ацетилсалициловой кислоты** (75-100 мг\сутки) или антикоагулянтная терапия в объеме АВК **рекомендуются** в первые 3 месяца после протезирования АК биологическим протезом [11, 18, 176].

ЕОК\РКО IIa B (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** антикоагулянтная терапия АВК в течение 3 месяцев после ПАК биологическим протезом у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений для профилактики осложнений и улучшения прогноза для жизни [18, 176].

ЕОК/РКО I C (УУР C, УДД 5)

- Длительная антикоагулянтная терапия **рекомендуется** пациентам после имплантации биопротеза, имеющим иные показания к антикоагулянтной терапии (фибрилляция предсердий (ФП) при CHA2DS-VASc (Приложение Г4) у женщин 3 и более баллов, у мужчин 2 и более балла, венозные тромбозы, гиперкоагуляция или, с меньшей степенью доказательности, выраженная дисфункция ЛЖ с ФВ ЛЖ менее 35%) [18, 39-42, 176].

ЕОК\РКО I C (УУР B, УДД 2)

- ПОАК **рекомендуются** как более предпочтительные, чем АВК, спустя 3 месяца после ПАК биологическим протезом у пациентов с ФП [18, 176].

ЕОК\РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Однокомпонентная антитромбоцитарная терапия низкодозовой ацетилсалициловой кислотой** (75-100 мг\сутки) **рекомендуется** в первые 3 месяца после клапан-сохраняющего вмешательства на АК при отсутствии иных показаний к антикоагулянтной терапии [18,176].

ЕОК\РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Антикоагулянтная терапия **рекомендуется** пожизненно у пациентов после ТИАК при наличии иных показаний к антикоагулянтной терапии (ФП, венозные тромбозы, гиперкоагуляция или, с меньшей степенью доказательности, выраженная дисфункция ЛЖ с ФВ ЛЖ менее 35%) [11, 18].

ЕОК\РКО I B (УУР C, УДД 5)

- Пожизненная однокомпонентная антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой** в низких дозах (75–100 мг/день) **рекомендуется** после ТИАК у пациентов при отсутствии показаний к антикоагулянтной терапии [11, 18, 176].

ЕОК\РКО I A (УУР C, УДД 5)

- ДАТТ **не рекомендуется** пациентам после ТИАК для профилактики тромбозов при отсутствии четких показаний [176, 197].

ЕОК\РКО IIa C (УУР B, УДД 2)

- Рутинное использование антикоагулянтной терапии **не рекомендуется** после ТИАК у пациентов, не имеющих показаний к назначению антикоагулянтной терапии [11, 18, 176].

ЕОК\РКО III B (УУР C, УДД 5)

- Для предотвращения ОНМК у пациентов с ФП и наличием АС, в качестве антикоагулянтной терапии **рекомендуется** предпочесть прием прямых оральных антикоагулянтов по сравнению с АВК [18, 32-35,176].

ЕОК\РКО I A (УУР B, УДД 2)

Комментарии: *у пациентов с тяжелым АС, которым в ближайшей перспективе будут определены показания к оперативному лечению в варианте протезирования механическим протезом клапана предпочтительнее АВК*

3.3 Хирургическое лечение

Показания для протезирования аортального клапана у симптомных пациентов

- Вмешательство (протезирование АК в условиях искусственного кровообращения) **рекомендуется** пациентам с симптомным, тяжелым, высокоградиентным АС (средний градиент более 40 мм рт. ст., скорость на АК более 4 м/с и площадь АК менее 1 см² или расчетная AVA менее 0,6 см2\м2) [2, 4, 11, 14, 18, 48-50,176].

ЕОК\РКО I B (УУР B, УДД 2)

- Вмешательство (протезирование АК в условиях искусственного кровообращения) **рекомендуется** симптомным пациентам с тяжелым низкопотоковым (Svi менее 35 мл/м2), низкоградиентным (менее 40 мм рт. ст.) аортальным стенозом со сниженной ФВ ЛЖ (менее 50%) и признаками сохраненного сократительного резерва миокарда [14, 18, 51].

ЕОК\РКО I B (УУР C, УДД 4)

- Вмешательство (протезирование АК в условиях искусственного кровообращения) **рекомендуется** у симптомных пациентов с низкопотоковым, низкоградиентным АС (<40mm.Hg) и сохраненной ФВ ЛЖ только после подтверждения данных о тяжелой степени АС [2, 11, 13, 14, 18, 20,176].

ЕОК\РКО IIa C (УУР C, УДД 4)

- Вмешательство (протезирование АК в условиях искусственного кровообращения) **рекомендуется** симптомным пациентам с низкопотоковым, низкоградиентным АС и сниженной ФВ ЛЖ в отсутствие сократительного резерва миокарда, при наличии подтверждения тяжелого АС по данным КТ (оценка уровня кальция) [18, 25, 51,176].

ЕОК\РКО IIa C (УУР С, УДД 4)

Комментарии: *в этих случаях следует рассмотреть выполнение трансфеморальной ТИАК с учетом лучших показателей периоперационной летальности по сравнению с традиционным протезированием АК.*

- Вмешательство (протезирование АК в условиях искусственного кровообращения) **не рекомендуется** пациентам с тяжелой сопутствующей патологией, когда предполагаемое вмешательство маловероятно улучшит качество жизни или увеличит ожидаемую продолжительность жизни более чем на 1 год [18, 52-60,176].

ЕОК\РКО III C (УУР С, УДД 4)

<u>Показания для протезирования аортального клапана у асимптомных пациентов</u>

- Вмешательство (протезирование АК в условиях искусственного кровообращения) **рекомендуется** асимптомным пациентам с тяжелым АС и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 50%) в отсутствие иных причин [2, 4, 11, 14, 18, 20, 48-50, 61-64,176].

ЕОК\РКО I B (УУР В, УДД 2)

- Вмешательство (протезирование АК в условиях искусственного кровообращения) **рекомендуется** асимптомным пациентам с тяжелым АС, проявляющим симптомы при проведении нагрузочных тестов [2, 4, 11, 14, 18, 48-50,176].

ЕОК\РКО I C (УУР С, УДД 4)

- Вмешательство (протезирование АК в условиях искусственного кровообращения) **рекомендуется** рассмотреть у асимптомных пациентов с тяжелым АС и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 55%) в отсутствие иных причин снижения ФВ [2, 4, 14, 18, 20, 49, 50, 61-64,176].

ЕОК\РКО IIa B (УУР С, УДД 4)

- Вмешательство (протезирование АК в условиях искусственного кровообращения) рекомендуется асимптомным пациентам с тяжелым АС и патологическим нагрузочным тестом, проявляющимся снижением АД более чем на 20 мм рт. ст. во время тестирования [2, 4, 12, 14, 18, 48-50].

ЕОК\РКО IIa C (УУР C, УДД 4)

- Вмешательство (протезирование АК в условиях искусственного кровообращения) **рекомендуется** у асимптомных пациентов с ФВ ЛЖ более 55% и нормальными результатами нагрузочного теста, если риск вмешательства низкий и имеется один из указанных параметров:

– критический АС (средний градиент более 60 мм рт. ст. или скорость на АК более 5 м\с);

– тяжелый кальциноз АК (установленный путем КТ) или нарастание максимальной скорости на АК более чем на 0,3 м\с в год;

– значимо повышенный уровень натрийуритического пептида типа В (BNP) (более чем троекратно), подтвержденный повторными измерениями и не имеющий других объяснений [11, 13-15, 18, 65-69,176].

ЕОК\РКО IIa B (УУР C, УДД 4)

Комментарии: *у взрослых пациентов с тяжелым, симптомным, кальцинированным АС ПАК является единственным эффективным лечением. Юные пациенты с врожденным или ревматическим АС могут быть кандидатами на вальвулотомию. Стратегия лечения пациентов с тяжелым АС представлена в приложении Б.*

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность закрытия ушка ЛП одномоментно с вмешательством на АК для профилактики осложнений у пациентов постоянной, пароксизмальной либо персистирующей формы ФП и высоким риском нарушения мозгового кровообращения и геморрагических осложнений, связанных с антикоагулянтной терапией [166-169,176].

ЕОК/РКО IIa B (УУР C, УДД 5)

Рекомендации по выбору типа искусственного клапана сердца

- ПАК механическим протезом **рекомендуется** при наличии письменного информированного согласия пациента и при отсутствии противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии (повышенный риск кровотечений из-за сопутствующих заболеваний, низкой приверженности лечению, а также географических, бытовых и профессиональных условий) [18, 70-72,176].

ЕОК\РКО I C (УУР C, УДД 5)

- ПАК механическим протезом **рекомендуется** пациентам, уже получающим антикоагулянтную терапию в связи с наличием механического протеза сердца в другой позиции [18].

ЕОК\РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- ПАК механическим протезом **рекомендуется** пациентам с оптимальной ожидаемой продолжительностью жизни при отсутствии противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии [176, 179-181].

ЕОК/РКО IIa B (УУР B, УДД 2)

- ПАК механическим протезом **рекомендуется** обсудить пациентам моложе 65 лет [18, 73, 74, 176].

ЕОК\РКО IIa B (УУР C, УДД 5)

- Протезирование АК механическим протезом **рекомендуется** пациентам с риском быстрой структурной дегенерации биологического протеза (гиперпаратиреоидизм, гемодиализ) [18].

ЕОК\РКО I C (УУР C, УДД 5)

- ПАК механическим протезом **рекомендуется** пациентам с оптимальной ожидаемой продолжительностью жизни (с учетом возраста, пола, сопутствующих заболеваний и ожидаемой продолжительности жизни в стране) у которых повторное хирургическое вмешательство на клапане (при возможности такового) будет сопряжено с высоким риском

осложнений (низкая ФВ, глубокие венозные тромбозы, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), гиперкоагуляция, антифосфолипидный синдром и другие) [18].

ЕОК\РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Выбор типа имплантируемого протеза (механического или биологического) является результатом оценки соотношения рисков кровотечений/эмболий при имплантации механического протеза с одной стороны, с риском дегенеративных изменений биологических протезов с другой. Механический протез предпочтительнее использовать для пациентов в возрасте менее 65 лет в случаях отсутствия дополнительных факторов риска кровотечений. У пациентов с АС в возрасте от 65 лет и старше приемлемо использование обоих типов протезов с учетом риска развития кровотечений, социального статуса пациента (проживание в селе, сложности контроля МНО), предполагаемой приверженности пациента к приему антикоагулянтов, наличия сопутствующих состояний (тяжелая ХСН, ФП), требующих прием антикоагулянтов , а также с учетом предпочтений пациента* [11, 14, 73-75].

- ПАК биологическим протезом **рекомендуется** при наличии письменного информированного согласия пациента или при наличии противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии (высокий риск геморрагических осложнений, сопутствующие заболевания, отсутствие приверженности к лечению, низкая доступность терапии, личные предпочтения, образ жизни и род деятельности), а также у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни меньше предполагаемой длительности функционирования биопротеза [18, 70-72,176].

ЕОК\РКО I C (УУР С, УДД 5)

- ПАК биологическим протезом **рекомендуется**, когда эффективная антикоагуляция маловероятна (низкая приверженность лечению, не всегда доступна) или противопоказана из-за высокого риска кровотечения (предыдущее крупное кровотечение, сопутствующие заболевания, низкая приверженность лечению, нежелание, образ жизни, профессия), у тех пациентов, чья ожидаемая продолжительность жизни ниже, чем ожидаемый срок службы биопротеза (ожидаемая продолжительность жизни более 10 лет оценивается по возрасту, полу, коморбидным состояниям, специфике продолжительности жизни в стране) [11, 18, 176].

ЕОК\РКО I C (УУР С, УДД 5)

- ПАК биологическим протезом **рекомендуется** обсудить при повторной операции по поводу тромбоза механического протеза, несмотря на адекватную длительную антикоагулянтную терапию [18].

ЕОК\РКО I C (УУР С, УДД 5)

- ПАК биологическим протезом **рекомендуется** обсудить у пациентов с низкой вероятностью и/или низким хирургическим риском при выполнении повторного вмешательства на клапане [18].

ЕОК\РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- ПАК биологическим протезом **рекомендуется** обсудить у молодых женщин, планирующих беременность [11, 18].

ЕОК\РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность ПАК биологическим протезом у пациентов, уже получающих длительную антикоагулянтную терапию прямыми оральными антикоагулянтами в связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений [18, 78-81,176].

ЕОК\РКО IIb B (УУР С, УДД 4)

- Хирургическое протезирование аортального клапана **рекомендуется** у более молодых пациентов с низким риском хирургического вмешательства (менее 75 лет или STS-PROM/EuroSCORE II менее 4%) или у пациентов, которые не подходят для трансфеморальной ТИАК [18].

ЕОК\РКО I B (УУР С, УДД 5)

<u>Показания к катетерной баллонной аортальной вальвулопластике (КБАВ)</u>

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность КБАВ как этапную операцию перед ПАК или ТИАК у гемодинамически нестабильных взрослых пациентов с АС [14, 82, 83].

ЕОК\РКО IIb C (УУР С, УДД 4)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность КБАВ как паллиативной операции у взрослых пациентов с АС, у которых ПАК не может быть выполнено из-за выраженной сопутствующей патологии, а проведение эндоваскулярного протезирования АК невозможно [14, 82, 83].

ЕОК\РКО IIb C (УУР C, УДД 4)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность КБАВ как «мост» у гемодинамически нестабильных пациентов, у пациентов с тяжелым АС и высоким риском для ПАК, требующих ургентного внесердечного вмешательства высокого риска [11, 14, 18, 82, 83].

ЕОК\РКО IIb C (УУР C, УДД 4)

Комментарии: *КБАВ играет важную роль в лечении пациентов подросткового и юношеского возраста, но имеет ограниченное применение у взрослых* [14]. *Ближайшие гемодинамические результаты включают умеренное снижение трансклапанного градиента давления, но площадь клапана после вальвулотомии редко превышает 1,0 см^2. Раннее симптоматическое улучшение обычно наступает несмотря на небольшие изменения площади клапана. Однако серьезные острые осложнения встречаются с частотой более чем 10%* [83], *и у большинства пациентов рестеноз и клиническое ухудшение встречаются в течение 6–12 месяцев после вмешательства. Показания к паллиативной вальвулотомии у пациентов, которым не предпочтительно ПАК из-за тяжелой сопутствующей патологии, недостаточно установлены, и нет данных по увеличению у них продолжительности жизни.*

<u>Показания для транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК)</u>

- Выбор между открытым кардиохирургическим и транскатетерным вмешательством **рекомендуется** основывать на тщательной оценке клинических, анатомических, хирургических факторов мультидисциплинарной командой, учитывая риски и преимущества каждого из вариантов индивидуально у конкретного пациента [11, 18, 49, 84-96,176].

ЕОК\РКО I C (УУР B, УДД 1)

- ТИАК **рекомендуется** у пожилых пациентов (старше 75 лет) или тех пациентов, кто имеет высокий риск вмешательства (STS-PROM/EuroSCORE II более 8%) или не подходят для проведения открытого кардиохирургического лечения [18, 48, 84-87, 97,176].

ЕОК\РКО I A (УУР B, УДД 2)

- Открытое кардиохирургическое лечение или ТИАК **рекомендуются** остальным категориям пациентов, не указанным выше, основываясь на индивидуальных клинических, анатомических и хирургических характеристиках [18, 48, 84-97].

ЕОК I B (УУР B, УДД 1)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность ТИАК через альтернативный доступ (подключичный, сонный, транскавальный, трансапикальный) у пациентов, не операбельных методом открытого кардиохирургического вмешательства и не подходящих для трансфеморальной ТИАК [18].

ЕОК\РКО IIb C (УУР C, УДД 5)

- ТИАК **рекомендуется** пациентам с тяжелым АС и прогнозируемой продолжительностью жизни более 1 года (с учетом сопутствующих заболеваний), которым по оценке мультидисциплинарной команды противопоказано протезирование АК и у которых можно ожидать улучшения качества жизни [11, 18].

ЕОК\РКО I C (УУР C, УДД 5)

- ТИАК **рекомендуется** пациентам высокого риска с тяжелым симптомным АС, у которых нет абсолютных противопоказаний к ПАК, но у которых ТИАК признана методом выбора с учетом индивидульного профиля риска [4, 11, 14, 84-87, 99].

ЕОК\РКО IIa B (УУР B, УДД 2)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения ТИАК у пациентов высокого риска с тяжелым симптомным АС старше 65 лет, при наличии преимуществ от использования биологического протеза и при отсутствии противопоказаний к трансфеморальной ТИАК [18].

ЕОК\РКО IIa B (УУР C, УДД 5)

- ТИАК после ранее установленного биопротеза по методике «клапан- в- клапан» **рекомендуется** рассматривать мультидисциплинарной командой у неоперабельных пациентов или пациентов высокого хирургического риска с учетом анатомических факторов, а также характеристик ранее установленного биопротеза и оценки риска коронарной обструкции [4, 6, 11, 14].

ЕОК\РКО I B (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *процедура показана пациентам с тяжелым АС, которым по заключению мультидисциплинарной команды специалистов противопоказана операция на «открытом сердце» из-за сопутствующей патологии. Уровень оперативного риска ≥ 8% по данным шкалы STS или Euroscore II предложены как критерии отбора для ТИАК. В то же время при выборе тактики лечения мультидисциплинарная команда должна учитывать не только критерии STS и Euroscore II, но и такие факторы риска оперативного вмешательства, как кальциноз восходящей аорты, ослабленность пациента, лучевая терапия, аортокоронарное шунтирование в анамнезе, которые не учитываются в оценочных шкалах* [100].

- При проведении ТИАК после ранее установленного биопротеза по методике «клапан-в-клапан» **рекомендуется** использование транскатетерного биопротеза с максимальной эффективной площадью раскрытия с целью профилактики пациент-протезного несоответствия [4,6,9,11,14].

ЕОК\РКО I C (УУР С, УДД 5)

- ТИАК **не рекомендуется** при несоответствии размеров фиброзного кольца АК типу применяемого протеза, при наличии тромба в ЛЖ, активном инфекционном эндокардите, повышенном риске обструкции коронарных артерий (короткое расстояние между фиброзным кольцом и устьями коронарных артерий), выраженном атероматозе восходящей аорты с флотирующими тромбами, повышенным риском эмболии, патологической извитости или тяжелом стенозе бедренных, подвздошных артерий, брюшной аорты (для трансфеморального доступа) [14,176].

ЕОК \РКО III C (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Относительными противопоказаниями являются:*

- *Двустворчатый аортальный клапан или умеренный кальциноз клапана;*
- *Ишемическая болезнь сердца, требующая реваскуляризации;*
- *Нестабильная гемодинамика;*
- *ФВ ЛЖ <20%;*

- *Тяжелое заболевание легких, невозможность выделения верхушки сердца (для трансапикального доступа);*
- *Тромбоз ушка левого предсердия.*

- ТИАК **не рекомендуется** при наличии сопутствующей патологии, компрометирующей ожидаемую пользу от коррекции АС [101].

ЕОК\РКО III C (УУР B, УДД 2)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения ТИАК у некоторых пациентов высокого хирургического риска с двустворчатым аортальным клапаном в центрах с высоким объемом выполняемых операций ТИАК на основании решения мультидисплинарной команды с опытом использования различных типов транскатетерных биопротезов АК с учетом анатомических особенностей [9,16,171,176]

ЕОК\РКО IIb B (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность проведения чрескожной коронарной реваскуляризации у пациентов с наличием показаний для выполнения ТИАК и стенозом коронарных сосудов >70% в проксимальных сегментах [172,176].

ЕОК\РКО IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *Этапность выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и ТИАК определяется мультидисциплинарной командой исходя из индивидуальных клинических и анатомических особенностей. При наличии абсолютных показаний к коронарной реваскуляризации у пациентов с критическим АС с нестабильностью гемодинамики следует рассмотреть одномоментного проведения ЧКВ и ТИАК.*

У некоторых пациентов высокого хирургического риска, не являющихся кандидатами на операцию в условиях искусственного кровообращения, с выраженной асимметричной гипертрофией базального сегмента межжелудочковой перегородки и высокой вероятностью динамической обструкции выходного тракта левого желудочка после ТИАК может быть рассмотрено этапное вмешательство с выполнением алкогольной септальной аблации в

экспертном центре (при отсутствии противопоказаний и при подходящей коронарной анатомии) [171,172].

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность применения церебральной защиты при выполнении ТИАК у пациентов с противопоказаниями к открытому протезированию АК и с высоким риском церебральной эмболии (выраженный атероматоз дуги аорты, массивный кальциноз АК, ТИАК по методу «клапан-в-клапан») [173-175,176].

ЕОК\РКО IIb C (УУР C, УДД 5)

3.4 Иное лечение

Обезболивающая терапия у взрослых

Обезболивание пациентов в пред-, интра- и послеоперационном периодах без особенностей, тактика обезболивания определяется лечащим врачом, врачом-анестезиологом-реаниматологом в зависимости от объёма оперативного вмешательства.

- Всем пациентам с АС, 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 [102].

ЕОК\РКО I C (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *Вечером накануне операции: производные бензодиазепина в индивидуальных дозировках. Перед подачей в операционную в/м тримепередин** и/или диазепам**/мидазолам**. Из премедикации следует исключить препараты, увеличивающие ЧСС.*

- Всем пациентам с АС, 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) [102,103,166].

ЕОК\РКО I C (УУР A, УДД 2)

Комментарии: *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 рандомизированном контролируемом исследовании 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 галогенсодержащих газовых анестетиков (N01AB Галогенированные углеводороды) и фентанила**[167].*

- Всем пациентам с АС, поступающим в стационар для оперативного лечения, с целью обезболивания в раннем послеоперационном периоде **рекомендуется** использовать опиоиды в возрастных дозировках [102].

ЕОК\РКО I C (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Препараты, используемые для обезболивания в послеоперационном периоде: первые сутки после операции — тримеперидин**, либо морфин** в/м каждые 4–8 часов, НПВП (M01A Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты). При наличии специальных дозаторов эффективно применение пациентконтролируемой анальгезии фентанилом**. При сохранении выраженного болевого синдрома тримеперидин**/морфин**/фентанил** по показаниям.*

<u>Применение оксида азота в послеоперационном периоде</u>

- При хирургическом лечении АС пациентам с прекапиллярной легочной гипертензией (среднее давление в легочной артерии ≥ 20 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст.) при уровне легочного сосудистого сопротивления более 5 ед. Вуда и наличии ЭхоКГ признаков недостаточности ПЖ в интра- и послеоперационном периоде **рекомендуется** рассмотреть возможность использования ингаляции оксида азота [104].

ЕОК/РКО IIa B (УУР В, УДД 1)

Комментарии: *для пациентов с патологическими изменениями АК иногда характерно увеличение давления в малом круге кровообращение (легочная гипертензия группы 2, посткапиллярная легочная гипертензия). С течением времени у таких больных начинает повышаться сопротивление легочного сосудистого русла, т.е. появляется прекапиллярный компонент (реактивная легочная гипертензия). Выполненное оперативное вмешательство на*

АК эффективно снимает посткапиллярный компонент легочной гипертензии. Однако повышенное сопротивление малого круга (прекапиллярный компонент) продолжает сохраняться в послеоперационном периоде, неблагоприятно влияя на гемодинамические параметры, вплоть до развития дисфункции ПЖ. В выполненном мета-анализе подтверждено значимое улучшение клинических показателей - сокращение сроков проведения искусственной вентиляции легких и продолжительности лечения в отделении интенсивной терапии при ингаляции оксида азота [104].

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 (кардиологическая) реабилитация представлена в виде трехэтапной системы, в рамках которых осуществляется маршрутизация пациента (Приложение Б, рисунок ПБ-1) [105]. Помощь по медицинской реабилитации пациентам с АС оказывается в плановом порядке после установления диагноза (при первом контакте с пациентом) или при хроническом течении заболевания независимо от сроков заболевания при условии стабильности клинического состояния пациента, наличия медицинских показаний и учета противопоказаний к проведению отдельных реабилитационных методов.

При планировании хирургической коррекции АС подготовку пациента к эффективному восстановлению показано начинать в предоперационном периоде с целью информирования пациента о характере и объеме хирургического вмешательства, обучения его оптимальному восприятию своего самочувствия после операции и умению правильно выполнять послеоперационные рекомендации. Реабилитационные мероприятия и методы реабилитации показано применять с учетом этапа реабилитации, клинического и физического состояния пациента.

- **Рекомендуется** всех пациентов с АС включать в программу комплексной кардиореабилитации с целью улучшения физического, психологического и социального функционирования, качества жизни, показателей возврата пациентов к труду и предотвращения инвалидизации [105-111].

ЕОК \ РКО IIа С (УУР В, УДД 2)

Комментарии: *наличие противопоказаний к физическим тренировкам не является фактором, ограничивающим участие пациентов в программах кардиореабилитации, и не исключает применения иных методов физической реабилитации (комплексов лечебной гимнастики, ходьбы и т.д.)*.

- **Рекомендуется** программу кардиореабилитации пациентов с АС осуществлять на принципах раннего начала, непрерывности, этапности и пациент-ориентированности для обеспечения более благоприятного течения и исхода заболевания [112-115].

ЕОК \ РКО IIа С (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *большая часть программ кардиореабилитации выполняется на амбулаторном этапе, который показано проводить в очном, дистанционном (в домашних условиях с использованием инструментов цифрового и мобильного здравоохранения) или смешанном форматах для увеличения охвата пациентов реабилитационными мероприятиями, повышения приверженности их изменению образа жизни, реабилитационной и лекарственной терапии* [112-115].

- **Рекомендуется** для проведения кардиореабилитации пациентов с АС на всех этапах формировать мультидисциплинарную реабилитационную команду с целью определения индивидуальной программы реабилитации и проведения комплекса реабилитационных мероприятий [105, 107].

ЕОК \ РКО IIа С (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** у всех пациентов с АС в рамках программы кардиореабилитации проводить оценку клинического и функционального состояния с целью описания актуальных проблем здоровья пациента, определения функционирования органов и систем, выявления показаний и противопоказаний к реабилитационным мероприятиям и определения результатов реабилитации [107, 116].

ЕОК\РКО IIа С (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *для оценки клинического статуса пациента, уровня его функционирования и жизнедеятельности, влияния личностных факторов и факторов окружающей среды показано использовать стандартизованные и валидные методы*

диагностики, инструменты оценки по Международной Классификации Функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), которые доступны для этой цели (www.icf-research-branch.org/download/category/12-cardiovascularandrespiratoryconditions) [105, 117-119]. *МКФ – это инструмент для описания возникших вследствие заболевания/повреждения у пациента нарушений функций органов и систем, нарушений повседневных функций (самообслуживания, коммуникаций, выполнения профессиональной и социальной роли) с учетом влияния факторов окружающей среды, которые могут облегчать или затруднять выполнение описанных функций пациентом.*

- **Рекомендуется** у всех пациентов с АС в рамках программы кардиореабилитации осуществлять контроль и коррекцию (при отклонениях от нормы) факторов риска (массы тела, уровня АД (при артериальной гипертонии), липидов и глюкозы (при сахарном диабете) крови, ежедневной физической активности, психологических факторов (при симптомах тревоги и депрессии), рациона питания (по показаниям)) и вовлекать в программу по отказу от курения (при курении в любом виде) с целью замедления ухудшения течения заболевания, повышения приверженности лечению и улучшения результатов реабилитации [107, 116].

ЕОК \ РКО IIа С (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *при наличии показаний рекомендуется проводить тестирование по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS; The hospital Anxiety and Depression Scale) для выявления симптомов тревоги/депрессии (Приложение Г, таблица ПГ-2).*

- **Рекомендуется** всех пациентов с АС информировать по вопросам, связанным с заболеванием, его лечением и профилактикой; обучать методам самоконтроля и самопомощи с целью повышения приверженности лечебным и реабилитационным вмешательствам, улучшения течения заболевания и качества жизни [107, 120, 176, 187].

ЕОК\РКО IIа С (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *информирование и обучение пациента показано проводить в любом доступном формате (индивидуально, в рамках реабилитационного консультирования и/или в «Школе для пациентов с клапанными пороками сердца») в очном или онлайн-режиме* [107, 115, 120].

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность проведения нагрузочного тестирования посредством теста с 6-минутной ходьбой пациентам после хирургической коррекции АС на 8-14 день для оценки функционального состояния, выбора оптимального режима физических тренировок и контроля их эффективности [107, 121-123].

ЕОК\ РКО IIb С (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *у пациентов с АС в возрасте ≥60 лет, перенесших ТИАК или открытое ПАК, показано дополнительно проводить скрининг старческой астении посредством теста «Встань и Иди» с фиксацией времени (Timed "Up and go" test») (Приложение Г, рисунок ПГ-4) для индивидуализации программы реабилитации и определения показаний к комплексному гериатрическому обследованию* [107, 108, 121-125].

- **Рекомендуется** пациентов после хирургической коррекции АС вовлекать в программы физических тренировок, проводимых в индивидуальном формате и/или в организованных группах в лечебном учреждении/или в домашних условиях после обучения и освоения программы с целью улучшения функционального статуса и качества жизни, повышения физической работоспособности [105-108, 113,176].

ЕОК\РКО IIa С (УУР С, УДД 4)

Комментарии: *персонализированная программа физических тренировок у пациентов после хирургического лечения АС (при отсутствии противопоказаний, Приложении, А3-2) формируется в зависимости от этапа кардиореабилитации и включает регулярные физические аэробные (динамические) нагрузки умеренной интенсивности (на старте низкой интенсивности), силовые физические нагрузки от низкой до умеренной интенсивности (по показаниям) для повышения и/или поддержания выносливости/силы мышц нижних конечностей у пациентов с низким риском послеоперационных осложнений, хорошим заживлением раны после стернотомии и не ранее шести недель после операции.*

Как у пациентов с АС, перенесших хирургическую операцию, так и у пациентов с АС без хирургического лечения в программу физической реабилитации (при отсутствии противопоказаний) включают комплексы лечебной гимнастики с дыхательными упражнениями, тренировку инспираторных мышц с использованием дыхательных тренажеров (по показаниям) и другие дыхательные техники (по показаниям), ходьбу. Для безопасности программы физической реабилитации показано осуществлять мониторинг

состояния пациента (жалобы, клинические симптомы, уровень АД, ЧСС и ЭКГ - по показаниям), оценивать уровень физического напряжения по шкале Борга (Borg Rating of Perceived Exertion, Borg RPE) в процессе тренировки (Приложение Г, таблица ПГ-3) [102, 116].

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

Диспансерное наблюдение

- Всем пациентам с АС, а также после протезирования АК **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 [126, 127,176].

ЕОК\РКО I C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога, в случае отсутствия врача-кардиолога – диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача) и выполнение ЭхоКГ 2 раза в год пациентам с выраженным/тяжелым приобретенным клапанным пороком сердца, остальные пациенты – ежегодно [14, 18, 106, 142,176].

ЕОК\РКО I C (УУР С, УДД 5)

- ЭхоКГ **рекомендуется** всем пациентам с ранее диагностированным АС для повторной оценки при изменении клинической симптоматики [2, 4, 5, 11, 12, 18, 142, 176].

ЕОК\РКО I A (УУР С, УДД 5)

- ЭхоКГ **рекомендуется** для динамического наблюдения асимптомных пациентов с ранее диагностированным АС: каждый год для тяжелого АС, каждые 1–2 года – для умеренного АС, каждые 3–5 лет – для легкого АС [2, 4, 5, 11, 12, 14, 18, 142].

ЕОК\РКО I A (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *проведение ЭхоКГ как неинвазивного диагностического исследования 1-й линии необходимо выполнять у всех больных с подозрением на наличие АС, с симптомами АС или с аускультативной картиной шума, "золотой стандарт" диагностики. ЭхоКГ считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики АС, так как позволяет не только верифицировать АС, но и в большинстве случаев позволяет выявить причину АС, оценить степень его тяжести, оценить функцию и размеры ЛЖ, размеры других камер сердца, а также определить прогноз и время оперативного вмешательства на клапане.*

Комплексная оценка АС включает:

– измерение трансклапанного потока;

– определение среднего трансклапанного градиента давления;

– вычисление эффективной площади клапана.

Внимание к деталям точного измерения давления и потока является очень важным, особенно у пациентов с низким сердечным выбросом или низким трансклапанным градиентом давления.

- **Рекомендуется** первый диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога пациентам, перенесших хирургическую коррекцию порока, через 2–4 недели после выписки из стационара с выполнением ЭхоКГ, если не проводилась при выписке для ранней диагностики осложнений [14, 18, 106, 142].

ЕОК \ РКО I C (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Обследование включает:*

- *Трансторакальную ЭхоКГ;*
- *Электрокардиографию (12 отведений);*
- *Прицельную рентгенографию органов грудной клетки в 2 проекциях (прямая и левая боковая);*
- *Общий (клинический) анализ крови развернутый;*
- *Анализ крови биохимический общетерапевтический ;*
- *Определение международного нормализованного отношения (МНО) (в случае терапии АВК).*

- После первичного послеоперационного обследования **рекомендуется** наблюдение и обследование пациента с АС повторно (с выполнением ЭхоКГ) через 6 и 12 месяцев и затем ежегодно при неосложненном клиническом течении [11, 14, 18, 106, 142].

ЕОК \ РКО I С (УУР С, УДД 5)

- При отсутствии изменений в клиническом статусе пациента с диагностированным АС **рекомендуется** обследование один раз в год. При изменении в клиническом статусе (при подозрении на инфекционный эндокардит, появлении новых шумов сердца при аускультации, нарастании клиники сердечной недостаточности) рекомендуется выполнить ЭхоКГ [14, 106, 142].

ЕОК\ РКО I С (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога за асимптомными пациентами с клинически значимым АС без хирургического вмешательства, в случае отсутствия врача-кардиолога – диспансерный прием (осмотр, консультация) врача общей практики (семейным врачом) [14, 106].

ЕОК\ РКО I С (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа мочи и общего (клинического) анализа крови с оценкой гематокрита, исследованием уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов в крови у всех пациентов с АС, а также после протезирования АК в процессе динамического наблюдения не менее 1 раза в год [14,18].

ЕОК/РКО I С (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня калия, натрия, глюкозы, креатинина, общего белка, мочевины, общего билирубина, определение активности АЛТ и АСТ в крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, С-реактивного белка в сыворотке крови) для оценки почечной и печеночной функции, исключения воспаления;; исследование уровня общего холестерина крови, уровня ХсЛНП и ТГ с целью выявления фактора риска сопутствующего

атеросклероза и при необходимости коррекции терапии у всех пациентов с АС и после протезирования АК в процессе динамического наблюдения не менее 1 раза в год [14].

ЕОК/РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови всем пациентам с АС и после протезирования АК при необходимости с целью стратификации риска летальности [11, 14, 18].

ЕОК/РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с АС и после ПАК **рекомендуется** регистрация ЭКГ в покое, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных 1 раз в год при контрольном визите и дополнительно — при появлении аритмии, а также при назначении/изменении лечения, влияющего на внутрисердечную электрическую проводимость [126, 127].

ЕОК \РКО I C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки по строгим показаниям и при проведении профилактических осмотров у пациентов с АС и после ПАК [126, 127].

ЕОК \ РКО I C (УУР С, УДД 5)

- Для решения вопроса о направлении пациентов с АС на ЭхоКГ, ЧП ЭхоКГ, МРТ, КТ, КАГ и на другие визуализирующие исследования **рекомендуется** проводить диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога [126, 127].

ЕОК\РКО I C (УУР С, УДД 5)

<u>Профилактика</u>

- **Рекомендуется** антибактериальная терапия для профилактики обострения ревматической лихорадки у пациентов с ревматическим АС [2, 4, 11, 14, 26].

ЕОК \РКО I A (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *показано профилактическое назначение антибиотиков пенициллинового ряда (J01C Бета-лактамные антибактериальные препараты, пенициллины) в течение 10 лет после последнего обострения ревматической лихорадки или до достижения*

40 лет. Пациенты, которые имели одну ревматическую атаку, имеют высокий риск повторных обострений ревматизма. У страдающих ревмокардитом повышена склонность к повторным ревматическим атакам, в связи, с чем их вторичная профилактика имеет большое клиническое значение, предупреждая прогрессирование порока, декомпенсацию ХСН, тромбоэмболические события в магистральные сосуды. Непрерывная антибактериальная профилактика, в совокупности с установлением лабораторно подтвержденного этиологического агента ревматизма, доказала свою эффективность. Пожизненная профилактика показана пациентам с АС высокого риска (носительство стрептококка группы А)

- Всем пациентам, которым имплантирован механическийпротез, **рекомендуется** прием АВК пожизненно под контролем МНО для профилактики тромбоэмболических осложнений [11, 14, 18, 37, 38, 61].

ЕОК\РКО I B (УУР А, УДД 1)

- **Рекомендуется** выполнять определение МНО после ПАК при контрольном визите на этапе подбора дозы не менее 1 раза в 3-4 дня, далее при подобранной дозе АВК 1 раз в 3-4 недели [11, 14, 18, 37, 38, 61].

ЕОК\РКО I B (УУР А, УДД 1)

- Всем пациентам на терапии АВК **рекомендуется** самоконтроль МНО при условии предшествовавшего соответствующего обучения в школе пациента и осуществления врачебного контроля (дистанционный мониторинг лабораторного показателя или регулярные посещения врача) [18, 37, 38,176, 187].

ЕОК\РКО I B (УУР А, УДД 1)

- **Рекомендуется поддерживать** МНО на уровне 2,5 (в диапазоне от 2,0 до 3,0) у пациентов с имплантированным механическим протезом, не имеющих факторов риска тромбоэмболических осложнений и на уровне 3,0 (в диапазоне 2,5-3,5) при наличии одного и более факторов (таблица ПА3-3, приложение А3) [14, 61].

ЕОК\РКО I B (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *тромбоэмболии в анамнезе, ФП, гиперкоагуляция, венозный тромбоз, выраженная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 35%).*

- Пациентам, принимающим АВК **рекомендуется** прекратить прием препарата по крайней мере за 4 дня до планового некардиального хирургического вмешательства, ассоциированного с высоким риском развития послеоперационных осложнений и смерти с достижением МНО <1,5, и возобновить лечение АВК в течение 24 ч после операции при отсутствии противопоказаний [176,190-192].

ЕОК\РКО I B (УУР B, УДД 1)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность прерывания и возобновления приема АВК с использованием «терапии моста» у пациентов с механическим протезом аортального клапана с наличием факторы риска тромбоэмболических событий перед некардиальными хирургическими вмешательствами, ассоциированными с высоким риском развития послеоперационных осложнений и смерти [176,190-192].

ЕОК\РКО IIa B (УУР B, УДД 1)

- **Рекомендуется** продолжение приема АВК пациентам с механическим протезом аортального клапана при инвазивных вмешательствах с низким риском развития кровотечения (операции на коже; небольшая операция на глазах, включая катаракту**;** лечение кариеса и удаление зубов; имплантация электрокардиостимулятора или иных устройств; диагностическая катетеризация сердца; фиброгастроскопия (эзофагогастроскопия), колоноскопия, бронхоскопия и иные диагностические или терапевтические процедуры на органах мочеполовой системы с низким риском кровотечения) [176,190-192].

ЕОК\РКО I A (УУР A, УДД 1)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность прерывания (за 3–4 дня до операции) и возобновление приема АВК без «терапии моста» у пациентов с механическим протезом аортального клапана нового поколения и при отсутствии рисков развития тромбоэмболии (механический протез митральной или трикуспидальной позиции, более старые поколения механических протезов клапанов сердца независимо от локализации, наследственные или приобретенные состояния, сопровождающиеся гиперкоагуляцией, дисфункция левого

желудочка) как способ уменьшения кровотечений после некардиальных хирургических вмешательств или инвазивных процедур, ассоциированных с высоким риском развития послеоперационных осложнений и смерти [176, 193-196].

ЕОК\РКО IIb B (УУР B, УДД 3)

- Для профилактики инфекционного эндокардита **рекомендуется** антибактериальная терапия перед стоматологическими вмешательствами всем пациентам с механическими и биологическими протезамисогласно действующим клиническим рекомендациям «Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств» [11,143].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** информировать всех пациентов с протезированным АК о профилактике развития инфекционного эндокардита, включающей в себя кожную и зубную гигиену, санацию ротовой полости не реже 1 р/год, своевременную дезинфекцию ран, лечение хронических очагов бактериальной инфекции. Рекомендации по антибактериальной профилактике инфекционного эндокардита при стоматологических манипуляциях на деснах, периапикальной области зубов, работе с корнем и снятии зубного камня, а также перфорации слизистой оболочки ротовой полости представлены в Приложении Б, Таблица ПБ-2 [126].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Пациентам после ПАК и с дисфункцией ЛЖ **рекомендуется** проведение медикаментозной терапии сердечной недостаточности согласно действующим клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность» [17, 126, 127,146].

ЕОК\РКО I B (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с протезированным АК ежегодная сезонная вакцинация против гриппа, особенно настоятельно — лицам пожилого возраста (в отсутствие абсолютных противопоказаний) для профилактики повторных ССО и улучшения качества жизни [126, 127].

ЕОК \РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

1) Клинические проявления заболевания;

2) Плановая операция по протезированию или реконструкции АК;
3) Проявления сердечной недостаточности.

Показания для экстренной госпитализации:

1) Впервые возникшая ФП;
2) Отек легких;
3) Нестабильность гемодинамики.

Показания к выписке пациента из стационара:

1) Стабильная гемодинамика;
2) Окончание хирургического лечения;
3) Удовлетворительные показатели лабораторных и инструментальных исследований.

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

Для выбора хирургической тактики и оптимизации лечения важнейшей задачей является выявление факторов риска, и прогнозирования исхода операции. Операционный риск может быть оценен достаточно быстро – формулы для оценки риска летального исхода представлены на сайтах Society of Thoracic Surgeons (www.sts.org) и European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (www.euroscore.org) [14, 43-45]. Логистический Euroscore ≥ 20% или уровень оперативного риска ≥ 10% по данным шкалы STS предложены как критерии высокого риска.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым при аортальном стенозе (коды по МКБ - 10: I35.0, I35.2, I35.8, I35.9, Q23.0, I06.0, I06.2, I06.8, I06.9, I08.2, I08.8, I08.9)

№	Критерии качества	ЕОК	УДД	УУР	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнены прием (консультация) врача-кардиолога первичный и (или) прием (консультация) врача сердечно-сосудистого хирурга первичный (при установлении диагноза)	**ЕОК/РКО I B**	**5**	**C**	Да/нет
2	Выполнена регистрация	**ЕОК/РКО I B**	**5**	**C**	Да/нет

	электрокардиограммы (при диспансерном наблюдении)				
3	Выполнена прицельная рентгенография грудной клетки (при планировании хирургического лечения)	**ЕОК/РКО I B**	**5**	**C**	Да/нет
4	Выполнена эхокардиография трансторакальная (при установлении диагноза и (или) при диспансерном наблюдении)	**ЕОК/РКО I A**	**5**	**C**	Да/нет
5	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня лейкоцитов в крови (при диспансерном наблюдении не реже 1 раза в год)	**ЕОК/РКО I C**	**5**	**C**	Да/нет
6	Выполнены исследования, исследование уровня глюкозы в крови, исследования уровня креатинина в крови, исследования уровня общего белка в крови, исследование уровня мочевины, исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	**ЕОК/РКО I C**	**5**	**C**	Да/нет
7	Выполнен первый диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога оперированных пациентов пациентам, перенесших хирургическую коррекцию порока, через 2–4 недели после выписки из стационара с выполнением ЭхоКГ, если не проводилась при выписке для ранней диагностики осложнений.	**ЕОК/РКО I C**	**5**	**C**	Да/нет

8	Выполнен контроль определения международного нормализированного отношения после протезирования аортального клапана при контрольном визите на этапе подбора дозы не менее 1 раза в 3-4 календарных дня, далее при подобранной дозе антагониста витамина К 1 раз в 3-4 недели	**ЕОК\РКО I A**	**1**	**A**	Да/нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при аортальном стенозе (коды по МКБ - 10: I35.0, I35.2, I35.8, I35.9, Q23.0, I06.0, I06.2, I06.8, I06.9, I08.2, I08.8, I08.9)

№	Критерии качества	ЕОК	УДД	УУР	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнена регистрация электрокардиограммы (при планировании хирургического лечения и перед выпиской из стационара)	**ЕОК/РКО I B**	**5**	**C**	Да/нет
2	Выполнена прицельная рентгенография грудной клетки (при планировании хирургического лечения)	**ЕОК/РКО I B**	**5**	**C**	Да/нет
3	Выполнена эхокардиография (при планировании и (или) выполнении хирургического лечения и перед выпиской из стационара)	**ЕОК/РКО I A**	**5**	**C**	Да/нет
4	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием уровня лейкоцитов в крови (при планировании хирургического лечения и (или) перед выпиской из стационара)	**ЕОК/РКО I C**	**5**	**C**	Да/нет

5	Выполнены исследования исследование уровня глюкозы в крови, исследования уровня креатинина в крови, исследования уровня общего белка в крови, исследование уровня мочевины, исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	**ЕОК/РКО I C**	**5**	**C**	Да/нет
6	Выполнена коронарография или оценена ранее выполненная (не позднее 6 месяцев) при планировании хирургического лечения (пациенты старше 40 лет, при анамнезе и (или) симптомах ишемической болезни сердца, при наличии признаков ишемии миокарда, при снижении фракции выброса левого желудочка <50%, при наличии одного и более факторов риска ишемической болезни сердца и (или) постлучевом поражении)	**ЕОК/РКО I C**	**5**	**C**	Да/нет
7	Выполнено вмешательство на аортальном клапане (реконструкция клапана, или протезирование, или эндоваскулярное вмешательство) в случае наличия соответствующих медицинских показаний и отсутствия медицинских противопоказаний	**ЕОК/РКО I A**	**2**	**B**	Да/нет
8	Выполнен контроль определения международного нормализированного отношения (МНО) после протезирования аортального клапана при контрольном визите на этапе подбора дозы не менее 1 раза в 3-4 календарных дня, далее при подобранной дозе антагониста витамина К 1 раз в 3-4 недели	**ЕОК/РКО I B**	**1**	**A**	Да/нет

Список литературы

1 Iung B. Baron G., Butchart E.G .A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. Eur Heart J.-2003.-Vol 24.-P. 1231–1243.

2 Nishimura R. A., Otto C. M., Bonow R. O., Carabello B.A., Erwin III J. P., Guyton R. A., O'Gara P. T. 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 Practice Guidelines.Journal of the American College of Cardiology.2014; 63(22):e57–185.

3 Otto C.M. Calcific aortic stenosis – time to look more closely at the valve. N. England J. Med 2008; 359:1395-8.

4 Nishimura R. A., Otto C. M,. Bonow R. O, Carabello B. A., Erwin J.P. III, Fleisher L.A., Jneid H. 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.Circulation. 2017;135:e1159–e1195.

5 Baumgartner H., Hung J., Bermejo J., Chambers J.B., Edvardsen T., Goldstein S., Lancellotti P., Le Fevre M., Miller F., Otto C.M. Focus update on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:254–275.

6 Henein M.Y. Valvular Heart Disease in Clinical Practice. Springer Science. 2010.

7 Carabello B.A. Clinical practice: aortic stenosis. N. Engl J Med 2002; 346:677– 82.

8 Irtyuga O., Babakekhyan M., Kostareva A., Uspensky V., Gordeev M., Faggian G., Malashicheva A., Metsker O., Shlyakhto E., Kopanitsa G. Analysis of Prevalence and Clinical Features of Aortic Stenosis in Patients with and without Bicuspid Aortic Valve Using Machine Learning Methods. J Pers Med. 2023 Nov 9;13(11):1588. doi: 10.3390/jpm13111588.

9 Иртюга О.Б., Чистякова В.И., Тенчурина А.О., Солнцев В.Н., Кушнарева Е.А., Жидулева Е.В., Малев Э.Г., Антонова И.В., Гордеев М.Л., Демченко Е.А. 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

10 Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N., Gottdiener J.S., Scott C.G., Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368:1005-11.

11 Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O., et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2020; Dec 17; doi: 10.1161/CIR.0000000000000932. Epub 2020 Dec 17.

12 Rosenhek R., Binder T., Porenta G., Lang I., Christ G., Schemper M., Maurer G., Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med 2000; 343:611–617.

13 Bergler-Klein J., Gyongyosi M., Maurer G. The role of biomarkers in valvular heart disease: focus on natriuretic peptides. Can J Cardiol 2014;30:1027–1034.106:2224–30.

14 Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., Bonis M., Hamm C., Per Johan Holm P.J.J., Iung B., Lancellotti P., Lansac E. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Diseas of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal (2017) 38, 2739–2791.

15 Otto C.M., Burwash I.G., Legget M.E., et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. Circulation 1997;95:2262–70.

16 Pellikka P.A., Sarano M.E., Nishimura R.A., et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. Circulation 2005; 111:3290 –5.

17 Theresa A. McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S. Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, et al. 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.

18 Alec Vahanian, Friedhelm Beyersdorf, Fabien Praz, Milan Milojevic, Stephan Baldus, Johann Bauersachs, Davide Capodanno, et al. 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.

19 Monin J.L., Quere J.P., Monchi M., et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. Circulation 2003; 108:319 –24.

20 Levy F., Laurent M., Monin J.L., Maillet J.M., Pasquet A., Le Tourneau T., Petit-Eisenmann H., Gori M., Jobic Y., Bauer F., Chauvel C., Leguerrier A., Tribouilloy C. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification, and long-term outcome: a European multicenter study. J Am Coll Cardiol 2008;51:1466–1472.

21 Das P., Rimington H., Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. Eur Heart J 2005; 26:1309 –13.

22 Henri C., Pierard L.A., Lancellotti P., Mongeon P., Pibarot P., Basmadjian A.J. Exercise testing and stress imaging in valvular heart disease. Can J Cardiol 2014; 30: 1012–1026.

23 Azevedo C.F., Nigri M., Higuchi M.L., Pomerantzeff P.M., Spina G.S., Sampaio R.O., Tarasoutchi F., Grinberg M., Rochitte C.E. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with, severe aortic valve disease. J Am Coll Cardiol 2010;56:278–287. .

24 Cueff C., Serfaty J.M., Cimadevilla C., Laissy J.P., Himbert D., Tubach F., Duval X., Iung B., Enriquez-Sarano M., Vahanian A., Messika-Zeitoun D. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic, severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. Heart 2011;97:721–726.

25 Clavel M.A., Messika-Zeitoun D., Pibarot P., Aggarwal S.R., Malouf J., Araoz P.A., Michelena H.I., Cueff C., Larose E., Capoulade R., Vahanian A., Enriquez-Sarano M. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from, combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 2329–2338.

26 Gerber M.A., Baltimore R.S., Eaton C.B., Gewitz M., Rowley A.H., Shulman S.T., Taubert K.A. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic, Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care, and Outcomes Research.

27 Rossebo A.B., Pedersen T.R., Boman K., Brudi P., Chambers J.B., Egstrup K., Gerdts E., Gohlke-Barwolf C., Holme I., Kesaniemi Y.A., Malbecq W., Nienaber C.A., Ray S., Skjaerpe T., Wachtell K., Willenheimer R., SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008;359:1343–1356.

28 Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD, Prendergast BD, Banning AP, Neubauer S, Myerson SG. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16:834841. 249. 250.

29 Ochiai T, Saito S, Yamanaka F, Shishido K, Tanaka Y, Yamabe T, Shirai S, Tada N, Araki M, Naganuma T, Watanabe Y, Yamamoto M, Hayashida K. Reninangiotensin system blockade therapy after transcatheter aortic valve implantation. Heart 2018;104:644651.

30 Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Pellikka PA, Veien K, Andersen LI, Haghfelt T, Moller JE. Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis. Am J Cardiol 2010;106:713719.

31 Cowell S.J., Newby D.E., Prescott R.J., et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. N Engl Med 2005; 352:2389 – 97.

32 Breithardt G., Baumgartner H., Berkowitz S.D., Hellkamp A.S., Piccini J.P., Stevens S.R., Lokhnygina Y., Patel M.R., Halperin J.L., Singer D.E., Hankey G.J., Hacke W., Becker R.C., Nessel C.C., Mahaffey K.W., Fox K.A., Califf R.M., Committee RAS, Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. Eur Heart J 2014;35:3377-3385.

33 Avezum A., Lopes R.D., Schulte P.J., Lanas F., Gersh B.J., Hanna M., Pais P., Erol C., Diaz R., Bahit M.C., Bartunek J., De Caterina R., Goto S., Ruzyllo W., Zhu J., Granger C.B., Alexander J.H. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reductionin Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. Circulation 2015;132:624-632. .

34 Ezekowitz M.D., Nagarakanti R., Noack H., Brueckmann M., Litherland C., Jacobs M., Clemens A., Reilly P.A., Connolly S.J., Yusuf S., Wallentin L. Comparison of dabiga- tran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). Circulation 2016;134:589-598.

35 De Caterina R., Renda G., Carnicelli A.P., Nordio F., Trevisan M., Mercuri M.F., Ruff C.T.,

Antman E.M., Braunwald E., Giugliano R.P. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. J Am Coll Cardiol 2017;69:1372-1382.

36 Dunning J., Versteegh M., Fabbri A., Pavie A., Kolh P., Lockowandt U., Nashef S.A. EACTS Audit and Guidelines Committee. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2008;34:73–92.

37 Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. Circulation1994;89:635-641.

38 Heneghan C., Ward A., Perera R., Trialist C., Bankhead C., Fuller A., Stevens R., Bradford K., Tyndel S., Alonso-Coello P., Ansell J., Beyth R., Bernardo A., Christensen T.D., Cromheecke M.E., Edson R.G., Fitzmaurice D., Gadisseur A.P., Garcia-Alamino J.M., Gardiner C., Hasenkam J.M., Jacobson A., Kaatz S., Kamali F., Khan T.I., Knight E., Kortke H., Levi M., Matchar D., Menendez-Jandula B., Rakovac I., Schaefer C., Siebenhofer A., Souto J.C., Sunderji R., Gin K., Shalansky K., Voller H., Wagner O., Zittermann A. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet 2012;379:322-334.

39 Brennan J.M., Edwards F.H., Zhao Y., O'Brien S., Booth M.E., Dokholyan R.S., Douglas P.S., Peterson E.D., DEcIDE AVR Research Team. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac. Surgery National Database. J Am Coll Cardiol 2012;60:971-977.

40 Merie C., Kober L., Skov Olsen P., Andersson C., Gislason G., Skov Jensen J., Torp-Pedersen C. Association of warfarin therapy duration after bioprostheticaortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications and bleeding. *JAMA 2012;308:2118-2125*..

41 Christersson C., James S.K., Lindhagen L., Ahlsson A., Friberg O., Jeppsson A., Stahle E. Comparison of warfarin versus antiplatelet therapy after surgical bioprosthetic aortic valve replacement. Heart 2020;106:838-844.

42 Rafiq S., Steinbruchel D.A., Lilleor N.B., Moller C.H., Lund J.T., Thiis J.J., Kober L., Olsen P.S. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve implantation: warfarin versus aspirin, a randomized controlled trial. Thromb Res 2017;150:104-110.

43 Massel D.R., Little S.H. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD003464.

44 Hansen M.L., Sorensen R., Clausen M.T., Fog-Petersen M.L., Raunso J., Gadsboll N., Gislason G.H., Folke F., Andersen S.S., Schramm T.K., Abildstrom S.Z., Poulsen H.E., Kober L., Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 2010;170:1433.

45 Fiedler K.A., Maeng M., Mehilli J., Schulz-Schupke S., Byrne R.A., Sibbing D., Hoppmann P., Schneider S., Fusaro M., Ott I., Kristensen S.D., Ibrahim T., Massberg S., Schunkert H., Laugwitz K.L., Kastrati A., Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE Trial. J Am Coll Cardiol 2015;65:1619–1629.

46 Raffaele De Caterina, Stefan Agewall, Felicita Andreotti et all. Great Debate: Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting should be limited to 1 week. European Heart Journal, Volume 43, Issue 37, 1 October 2022, Pages 3512–3527, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac294.

47 Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P., Adriaenssens T., Vrolix M., Heestermans A.A., Vis M.M., Tijsen J.G., van't Hof A.W., ten Berg J.M., WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking, oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013;381:1107–1115.

48 Thourani V.H., Suri R.M., Gunter R.L., Sheng S., O'Brien S.M., Ailawadi G., Szeto W.Y., Dewey T.M., Guyton R.A., Bavaria J.E., Babaliaros V., Gammie J.S., Svensson L., Williams M., Badhwar V., Mack M.J. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. Ann Thorac Surg 2015;99:55–61.

49 Reardon M.J., VanMieghem N.M., Popma J.J., Kleiman N.S., Sondergaard L., Mumtaz M., Adams D.H., Deeb G.M., Maini B., Gada H., Chetcuti S., Gleason T., Heiser J., Lange R., Merhi W., Oh J.K., SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med 2017;376:1321–1331.

50 Zlotnick D.M., Ouellette M.L., Malenka D.J., De Simone J.P., Leavitt B.J., Helm R.E., Olmstead E.M., Costa S.P., DiScipio A.W., Likosky D.S., Schmoker J.D., Quinn R.D. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. Am J Cardiol 2013;112:1635–1640.

51 Mangner N., Stachel G., Woitek F., Haussig S., Schlotter F., Hollriegel R., Adam J., Lindner A., Mohr F.W., Schuler G., Kiefer P., Leontyev S., Borger M.A., Thiele H., Holzhey D., Linke A. Predictors of mortality and symptomatic outcome of patients with low-flow severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. J Am Heart Assoc 2018;7:e007977.

52 Iung B., Laouenan C., Himbert D., Eltchaninoff H., Chevreul K., Donzeau-Gouge P., Fajadet J., Leprince P., Leguerrier A., Lievre M., Prat A., Teiger E., Laskar M., Vahanian A., Gilard M., FRANCE 2 Investigators. Predictive factors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation: individual risk assessment using a simple score. Heart 2014;100:1016-1023.

53 Edwards F.H., Cohen D.J., O'Brien S.M., Peterson E.D., Mack M.J., Shahian D.M., Grover F.L., Tuzcu E.M., Thourani V.H., Carroll J., Brennan J.M., Brindis R.G., Rumsfeld J., Holmes D.R., Jr., Steering Committee of the Society of Thoracic Surgeons, American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy R. Development and validation of a risk prediction model for in-hospital mortality after transcatheter aortic valve replacement. JAMA Cardiol 2016;1:46-52.

54 Arnold S.V., Reynolds M.R., Lei Y., Magnuson E.A., Kirtane A.J., Kodali S.K., Zajarias A., Thourani V.H., Green P., Rodes-Cabau J., Beohar N., Mack M.J., Leon M.B., Cohen D.J., PARTNER Investigators. Predictors of poor outcomes after transcatheter aortic valve replacement: results from the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valve) trial. Circulation 2014;129:2682- 2690.

55 Afilalo J. The Clinical Frailty Scale: Upgrade your eyeball test. Circulation 2017;135:2025-2027.

56 Kundi H., Popma J.J., Reynolds M.R., Strom J.B., Pinto D.S., Valsdottir L.R., Shen C., Choi E., Yeh R.W. Frailty and related outcomes in patients undergoing transcatheter valve therapies in a nationwide cohort. Eur Heart J 2019;40:2231-2239.

57 Hosler Q.P., Maltagliati A.J., Shi S.M., Afilalo J., Popma J.J., Khabbaz K.R., Laham R.J., Guibone K., Kim D.H. A practical two-stage frailty assessment for older adults undergoing

aortic valve replacement. J Am Geriatr Soc 2019;67:2031-2037.

58 Dent E., Martin F.C., Bergman H., Woo J., Romero-Ortuno R., Walston J.D. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. Lancet 2019;394:1376-1386.

59 Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. J Am Geriatr Soc 1983;31:721-727.

60 Steiner J.M., Cooper S., Kirkpatrick J.N. Palliative care in end-stage valvular heart disease. Heart 2017;103:1233-1237.

61 Deeb G.M., Reardon M.J., Chetcuti S., Patel H.J., Grossman P.M., Yakubov S.J., Kleiman N.S., Coselli J.S., Gleason T.G., Lee J.S., Hermiller J.B.Jr., Heiser J., Merhi W.,Zorn G.L., Tadros P., Robinson N., Petrossian G., Hughes G.C., Harrison J.K., Maini B., Mumtaz M., Conte J., Resar J., Aharonian V., Pfeffer T., Oh J.K., Qiao H., Adams D.H., Popma J.J., Core Valve US Clinical Investigators. 3-year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol 2016;67:2565–2574.

62 Lancellotti P., Magne J., Dulgheru R., Clavel M.A., Donal E., Vannan M.A., Chambers J., Rosenhek R., Habib G., Lloyd G., Nistri S., Garbi M., Marchetta S., Fattouch K., Coisne A., Montaigne D., Modine T., Davin L., Gach O., Radermecker M., Liu S., Gillam L., Rossi A., Galli E., Ilardi F., Tastet L., Capoulade R., Zilberszac R., Vollema E.M., Delgado V., Cosyns B., Lafitte S., Bernard A., Pierard L.A., Bax J.J., Pibarot P., Oury C. Outcomes of patients with asymptomatic aortic stenosis followed up in heart valve clinics. JAMA Cardiol 2018;3:1060-1068.

63 Dahl J.S., Eleid M.F., Michelena H.I., Scott C.G., Suri R.M., Schaff H.V., Pellikka P.A. Effect of left ventricular ejection fraction on postoperative outcome in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. Circ Cardiovasc Imaging 2015;8:e002917.

64 Taniguchi T., Morimoto T., Shiomi H., Ando K., Kanamori N., Murata K., Kitai T., Kadota K., Izumi C., Nakatsuma K., Sasa T., Watanabe H., Kuwabara Y., Makiyama T., Ono K., Shizuta S., Kato T., Saito N., Minatoya K., Kimura T., CURRENTAS Registry Investigators. Prognostic impact of left ventricular ejection fraction in patients with severe aortic stenosis. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:145-157.

65 Bergler-Klein J., Klaar U., Heger M., Rosenhek R., Mundigler G., Gabriel H., Binder T.,Pacher R., Maurer G., Baumgartner H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. Circulation 2004; 109:2302–2308.

66 Bohbot Y., Kowalski C., Rusinaru D., Ringle A., Marechaux S., Tribouilloy C. Impact of mean transaortic pressure gradient on long-term outcome in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. J Am Heart Assoc 2017;6.

67 Clavel M.A., Pibarot P., Messika-Zeitoun D., Capoulade R., Malouf J., Aggarval S., Araoz P.A., Michelena H.I., Cueff C., Larose E., Miller J.D., Vahanian A., Enriquez- Sarano M. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. J Am Coll Cardiol 2014;64:1202- 1213.

68 Pawade T., Clavel M.A., Tribouilloy C., Dreyfus J., Mathieu T., Tastet L., Renard C., Gun M., Jenkins W.S.A., Macron L., Sechrist J.W., Lacomis J.M., Nguyen V., Galian Gay L., Cuellar Calabria H., Ntalas I., Cartlidge T.R.G., Prendergast B., Rajani R., Evangelista A., Cavalcante J.L., Newby D.E., Pibarot P., Messika Zeitoun D., Dweck M.R. Computed tomography aortic valve calcium scoring in patients with aortic stenosis. Circ Cardiovasc Imaging

2018;11:e007146.

69 Clavel M.A., Malouf J., Michelena H.I., Suri R.M., Jaffe A.S., Mahoney D.W., Enriquez- Sarano M. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impacton long-term survival. J Am Coll Cardiol 2014;63:2016-2025.

70 Nishimura R.A., O'Gara P.T., Bavaria J.E., Brindis R.G., Carroll J.D., Kavinsky C.J., Lindman B.R., Linderbaum J.A., Little S.H., Mack M.J., Mauri L., Miranda W.R., Shahian D.M., Sundt T.M. 2019 AATS/ACC/ASE/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: a proposal to optimize care for patients with valvular heart disease: a joint report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions,, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2019;73:2609- 2635.

71 Lindman B.R., Arnold S.V., Bagur R., Clarke L., Coylewright M., Evans F., Hung J., Lauck S.B., Peschin S., Sachdev V., Tate L.M., Wasfy J.H., Otto C.M. Priorities for patient-centered research in valvular heart disease: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. J Am Heart Assoc 2020;9:e015975.

72 Hejjaji V., Cohen D.J., Carroll J.D., Li Z., Manandhar P., Vemulapalli S., Nelson A.J., Malik A.O., Mack M.J., Spertus J.A., Arnold S.V. Practical application of patient- reported health status measures for transcatheter valve therapies: insights from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapies Registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes2021;14:e007187.

73 Goldstone A.B., Chiu P., Baiocchi M., Lingala B., Patrick W.L., Fischbein M.P., Woo Y.J. Mechanical or biologic prostheses for aortic-valve and mitral-valve replacement. N Engl J Med 2017;377:1847-1857.

74 Diaz R., Hernandez-Vaquero D., Alvarez-Cabo R., Avanzas P., Silva J., Moris C., Pascual I. Long-term outcomes of mechanical versus biological aortic valve prosthesis: systematic review and meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 2019;158:706-714.

75 Hammermeister K., Sethi G.K., Henderson W.G., Grover F.L., Oprian C., Rahimtoola S.H. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanicalversus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomizedtrial. J Am CollCardiol 2000;36:1152–1158.

76 Oxenham H., Bloomfield P., Wheatley D.J., Lee R.J., Cunningham J., Prescott R.J., Miller H.C. Twenty year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valvewith porcine bioprostheses. Heart 2003;89:715–721.

77 Stassano P., Di Tommaso L., Monaco M., Iorio F., Pepino P., Spampinato N., Vosa C. Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanicalversus biological valves in patients ages 55 to 70 years. J Am CollCardiol2009;54:1862–1868.

78 Malik A.H., Yandrapalli S., Aronow W.S., Panza J.A., Cooper H.A. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. Heart 2019;105:1432-1436.

79 Duan L., Doctor J.N., Adams J.L., Romley J.A., Nguyen L.A., An J., Lee M.S.Comparison of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic heart valves. Am J Cardiol 2021;146:22-28.

80 Pasciolla S., Zizza L.F., Le T., Wright K. Comparison of the efficacy and safety of direct oral anticoagulants and warfarin after bioprosthetic valve replacements. Clin Drug Investig

2020;40:839-845.

81 Russo V., Carbone A., Attena E., Rago A., Mazzone C., Proietti R., Parisi V., Scotti A., Nigro G., Golino P., D'Onofrio A. Clinical benefit of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic heart valves. Clin Ther 2019;41:2549-2557.

82 Otto C.M, Mickel M.C., Kennedy J.W., et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty: insights into prognosis of valvular aortic stenosis. Circulation 1994; 89:642–50.

83 Lieberman E.B., Bashore T.M., Hermiller J.B., et al. Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival. J Am Coll Cardiol 1995; 26:1522– 8.

84 Smith C.R., Leon M.B., Mack M.J., Miller D.C., Moses J.W., Svensson L.G., Tuzcu E.M., Webb J.G., Fontana G.P., Makkar R.R., Williams M., Dewey T., Kapadia S., Babaliaros V., Thourani V.H., Corso P., Pichard A.D., Bavaria J.E., Herrmann H.C., Akin J.J., Anderson W.N., Wang D., Pocock S.J., PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med 2011;364:2187-2198.

85 Mack M.J., Leon M.B., Smith C.R., Miller D.C., Moses J.W., Tuzcu E.M., Webb J.G., Douglas P.S., Anderson W.N., Blackstone E.H., Kodali S.K., Makkar R.R., Fontana G.P., Kapadia S., Bavaria J., Hahn R.T., Thourani V.H., Babaliaros V., Pichard A., Herrmann H.C., Brown D.L., Williams M., Akin J., Davidson M.J., Svensson L.G., PARTNER 1 trial Investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial, Lancet 2015;385:2477-2484.

86 Adams D.H., Popma J.J., Reardon M.J., Yakubov S.J., Coselli J.S., Deeb G.M., Gleason T.G., Buchbinder M., Hermiller J., Jr. Kleiman N.S,. Chetcuti S., Heiser J., Merhi W., Zorn G., Tadros P., Robinson N., Petrossian G., Hughes G.C., Harrison J.K., Conte J., Maini B., Mumtaz M., Chenoweth S., Oh J.K., Investigators USCC. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med 2014;370:1790-1798.

87 Thyregod H.G., Steinbruchel D.A., Ihlemann N., Nissen H., Kjeldsen B.J., Petursson P., Chang Y., Franzen O.W., Engstrom T., Clemmensen P., Hansen P.B., Andersen L.W., Olsen P.S., Sondergaard L. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the All-Comers NOTION randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol 2015;65:2184-2194.

88 Leon M.B., Smith C.R., Mack M.J., Makkar R.R., Svensson L.G., Kodali S.K., Thourani V.H., Tuzcu E.M., Miller D.C., Herrmann H.C., Doshi D., Cohen D.J., Pichard A.D., Kapadia S., Dewey T., Babaliaros V., Szeto W.Y., Williams M.R., Kereiakes D., Zajarias A., Greason K.L., Whisenant B.K., Hodson R.W., Moses J.W., Trento A., Brown D.L., Fearon W.F., Pibarot P., Hahn R.T., Jaber W.A., Anderson W.N., Alu M.C., Webb J.G., PARTNER 2, Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med 2016;374:1609-1620.

89 Makkar R.R., Thourani V.H., Mack M.J., Kodali S.K., Kapadia S., Webb J.G., Yoon S.H., Trento A., Svensson L.G., Herrmann H.C., Szeto W.Y., Miller D.C., Satler L., Cohen D.J., Dewey T.M., Babaliaros V., Williams M.R., Kereiakes D.J., Zajarias A., Greason K.L., Whisenant B.K., Hodson R.W., Brown D.L., Fearon W.F., Russo M.J., Pibarot P., Hahn R.T., Jaber W.A., Rogers E., Xu K., Wheeler J., Alu M.C., Smith C.R., Leon M.B., Investigators P.

Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. N Engl J Med 2020;382:799-809.

90 Thyregod H.G.H., Ihlemann N., Jorgensen T.H., Nissen H., Kjeldsen B.J., Petursson P., Chang Y., Franzen O.W., Engstrom T., Clemmensen P., Hansen P.B., Andersen L.W., Steinbruchel D.A., Olsen P.S., Sondergaard L. Five-year clinical and echocardio- graphic outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients.Circulation 2019;139:2714- 2723.

91 Siontis G.C., Praz F., Pilgrim T., Mavridis D., Verma S., Salanti G., Sondergaard L., Juni P., Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2016;37:3503-3512.

92 Mack M.J., Leon M.B., Thourani V.H., Makkar R., Kodali S.K., Russo M., Kapadia S.R., Malaisrie S.C., Cohen D.J., Pibarot P., Leipsic J., Hahn R.T., Blanke P., Williams M.R., McCabe J.M., Brown D.L.,Babaliaros V., Goldman S., Szeto W.Y., Genereux P., Pershad A., Pocock S.J., Alu M.C., Webb J.G., Smith C.R., PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-xpandable valve in low- risk patients. N Engl J Med 2019;380:1695-1705.

93 Popma J.J., Deeb G.M., Yakubov S.J., Mumtaz M., Gada H., O'Hair D., Bajwa T., Heiser J.C., Merhi W., Kleiman N.S., Askew J., Sorajja P., Rovin J., Chetcuti S.J., Adams D.H., Teirstein P.S., Zorn G.L., Forrest J.K., Tchetche D., Resar J., Walton A., Piazza N., Ramlawi B., Robinson N., Petrossian G., Gleason T.G., Oh J.K., Boulware M.J., Qiao H., Mugglin A.S., Reardon M.J., Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. N Engl J Med 2019;380:1706-1715.

94 Siontis G.C.M., Overtchouk P., Cahill T.J., Modine T., Prendergast B., Praz F., Pilgrim T., Petrinic T., Nikolakopoulou A., Salanti G., Sondergaard L., Verma S., Juni P., Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. Eur Heart J 2019;40:3143-3153.

95 Leon M.B., Mack M.J., Hahn R.T., Thourani V.H., Makkar R., Kodali S.K., Alu M.C., Madhavan M.V., Chau K.H., Russo M., Kapadia S.R., Malaisrie S.C., Cohen D.J., Blanke P., Leipsic J.A., Williams M.R., McCabe J.M., Brown D.L., Babaliaros V., Goldman S., Herrmann H.C., Szeto W.Y., Genereux P., Pershad A., Lu M., Webb J.G., Smith C.R., Pibarot P., PARTNER 3 Investigators. Outcomes 2 years after transcatheter aortic valve replacement in patients at low surgical risk. J Am Coll Cardiol 2021;77:1149-1161.

96 Thourani V.H., Kodali S., Makkar R.R., Herrmann H.C., Williams M., Babaliaros V., Smalling R., Lim S., Malaisrie S.C., Kapadia S., Szeto W.Y., Greason K.L., Kereiakes D., Ailawadi G., Whisenant B.K., Devireddy C., Leipsic J., Hahn R.T., Pibarot P., Weissman N.J., Jaber W.A., Cohen D.J., Suri R., Tuzcu E.M., Svensson L.G., Webb J.G., Moses J.W., Mack M.J., Miller D.C., Smith C.R., Alu M.C., Parvataneni R., D'Agostino R.B., Jr., Leon M.B.., Mack M.J., Miller D.C., Smith C.R., Alu M.C., Parvataneni R., D'Agostino R.B., Jr., Leon M.B. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. Lancet 2016;387:2218-2225.

97 Gleason T.G., Reardon M.J., Popma J.J., Deeb G.M., Yakubov S.J., Lee J.S., Kleiman N.S., Chetcuti S., Hermiller J.B., Jr., Heiser J., Merhi W., Zorn G.L., Tadros P., Robinson N., Petrossian G., Hughes G.C., Harrison J.K., Conte J.V., Mumtaz M., Oh J.K., Huang J., Adams

D.H., CoreValve US Pivotal High Risk Trial Clinical Investigators. 5-Year outcomes of self-expanding transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. J Am Coll Cardiol 2018;72:2687-2696.

98 Leon M.B., Smith C.R., Mack M., Miller D.C., Moses J.W., Svensson L.G., Tuzcu E.M., Webb J.G., Fontana G.P., Makkar R.R., Brown D.L., Block P.C., Guyton R.A., Pichard A.D., Bavaria J.E., Herrmann H.C., Douglas P.S., Petersen J.L., Akin J.J., Anderson W.N., Wang D., Pocock S.; PARTNER Trial, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med 2010;363:1597 – 1607.

99 Vahanian A., Alfieri O., Al-Attar N., Antunes M., Bax J., Cormier B., Cribier A., De Jaegere P., Fournial G., Kappetein A.P., Kovac J., Ludgate S., Maisano F., Moat N., Mohr F. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of, Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) Eur Heart J. 2008;29:1463 – 1470.

100 Nashef S.A., Roques F., Michel P., Gauducheau E., Lemeshow S., Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Eur J Cardiothorac Surg 1999;16:9 –13.

101 Kodali S.K., Williams M.R., Smith C.R., Svensson L.G., Webb J.G., Makkar R.R., Fontana G.P., Dewey T.M., Thourani V.H., Pichard A.D., Fischbein M., Szeto W.Y., Lim S., Greason K.L., Teirstein P.S., Malaisire S.C., Douglas P.S., Hahn R.T., Whisenant B., Zajarias A., Wang D., Akin J.J., Anderson W.N., and Leon M.B. for the PARTNER Trial Investogators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. N Engl J Med 2012;366:1686-95.

102 Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я., Мумладзе К.В., Никулкина Е.С. Под ред. Л.А.Бокерия. Протоколы анестезиологического обеспечения рентгенэндоваскулярных и диагностических процедур, выполняемых у кардиохирургических пациентов различных возрастных групп., Методические рекомендации. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2018.

103 Landoni G., et al. Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery// N Engl J Med. 2019. – Vol. 380(13). – P. 1214-1225.

104 Sardo S., Osawa E.A., Finco G., Gomes Galas F.R.B., de Almeida J.P., Cutuli S.L., Frassanito C., Landoni G., Hajjar L.A. Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018 Dec;32(6):2512-2519. doi: 10.1053/j.jvca.2018.02.003.

105 Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. N 778н "О Порядке организации медицинской реабилитации взрослых" Зарегистрировано в Минюсте РФ 25 сентября 2020 г. Регистрационный № 60039 https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74581688.

106 Butchart E. G., Gohlke-BaËrwolf C., Antunes M.J. Tornos P., De Caterina R., Cormier B., Prendergast B., Iung B. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. European Heart Journal (2005) 26, 2463–2471.

107 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. European Journal of Preventive Cardiology. 2021; 28: 460-495. doi: 10.1177/2047487320913379.

108 Eichler S., Salzwedel A., Reibis R., et al. Multicomponent cardiac rehabilitation in patients after transcatheter aortic valve implantation: Predictors of functional and psychocognitive recovery. Eur J Prev Cardiol. 2017;24:257–264. doi: 10.1177/2047487316679527.

109 Patrick D., Savage M.S., Jason L., et al. Cardiac Rehabilitation after Heart Valve Surgery: Comparison with Coronary Artery Bypass Grafting Patients. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2015;35(4):231–237. doi:10.1097/HCR.0000000000000104.

110 Hansen T.B., Zwisler A.D., Berg S.K., et al. Cost-utility analysis of cardiac rehabilitation after conventional heart valve surgery versus usual care. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(7):698-707. doi:10.1177/2047487317689908.

111 Gladkova M.A., Kassirsky G.I. Topical problems in rehabilitation following valve replacement. CorVasa. 1984;26:394-399.

112 Anderson L., Sharp G.A., Norton R.J., et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;6:CD007130. doi: 10.1002/14651858.CD007130.

113 Thomas R.J., Beatty A.L., Beckle T.M., et al. Home-based cardiac rehabilitation: a scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. Circulation. 2019;140:e69-e89.doi:10.1161/CIR.0000000000000663.

114 Kraal J.J., Van den Akker-Van Marle M.E., Abu-Hanna A., et al. Clinical and cost-effectiveness of home-based cardiac rehabilitation compared to conventional, centre-based cardiac rehabilitation: results of the FIT@Home study. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(12):1260-1273.doi:10.1177/2047487317710803.

115 Федеральный закон от 29.07.2017 N 242-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья" https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71632844/.

116 Thomas R.J., Balady G., Banka G., et al. 2018 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Cardiac Rehabilitation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. J Am Coll Cardiol. 2018;71(16):1814-1837. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.004.

117 Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А., Вербицкая Е.В., Аронов Д.М., Белкин А.А., Беляев А.Ф., Бодрова Р.А., Бубнова М.Г., Буйлова Т.В., Мальцева М.Н., Мишина И.Е., Нестерин К.В., Никифоров В.В.,Прокопенко С.В., Сарана А.М., Стаховская Л.В., Суворов А, Хасанова Д.Р., Цыкунов М.Б. Применение международной классификации функционирования в процессе медицинской реабилитации. Вестник восстановительной медицины. 2018: (88):2-77. eLIBRARY ID: 36486374.

118 https://www.icf-research-branch.org/download/send/12-cardiovascularandrespiratoryconditions/156-brief-icf-core-set-for-cardiopulmonary-conditions-in-acute-care

119 https://www.icf-research-branch.org/download/send/12-cardiovascularandrespiratoryconditions/162-brief-icf-core-set-for-cardiopulmonary-conditions-

in-post-acute-care

120 Ambrosetti M., Abreu A., Cornelissen V., et al. Delphi consensus recommendations on how to provide cardiovascular rehabilitation in the COVID-19 era. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(5):541-557. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa080. PMID: 33624042.

121 Mezzani A., Hamm L.F., Jones A.M., 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;20:442–467.doi:10.1177/2047487312460484.

122 Fletcher G.F., Ades P.A., Kligfield P., et al. Exercise Standards for Testing and Training A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2013;128:873-934. doi:10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.

123 Opasich C., De Feo S., Pinna G.D., et al. Distance walked in the 6-minute test soon after cardiac surgery: toward an efficient use in the individual patient. Chest. 2004;126(6):1796-1801. doi:10.1378/chest.126.6.1796.

124 Mok M., Nombela-Franco L., Urena M., et al. Prognostic value of exercise capacity as evaluated by the 6-minute walk test in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. J Am Coll Cardiol. 2013;61(8):897-898. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.050.

125 Nechwatal R.M. Cardiac rehabilitation after surgical and transcatheter valve replacement and repair. Dtsch Z Sportmed. 2018;69:285-292. doi:10.5960/dzsm.2018.343.

126 Кардиология: национальное руководство: под ред. Е. В. Шляхто. 2-е изд., перераб. И доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с.

127 Руководство по кардиологии: под ред. акад. Е. И. Чазова. В 4 т. М.: Издательский дом «Практика», 2014..

128 McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A., Ponikowski P., Sabatine M.S., Anand I.S., Bělohlávek J., Böhm M., Chiang C.-E., Chopra V.K., de Boer R.A., Desai A.S., Diez M., Drozdz J., Dukát A., Ge J., Howlett J.G., Katova T., Kitakaze M., Ljungman C.E.A., Merkely B., Nicolau J.C., O'Meara E., Petrie M.C., Vinh P.N, Schou M., Tereshchenko S., Verma S., Held C., DeMets D.L., Docherty K.F., Jhund P.S., Bengtsson O., Sjöstrand M., Langkilde A.-M. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. September 19, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.

129 Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Bohm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F, EMPERORReduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383:1413-1424.

130 Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020;396(10254):819-829. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.

131 Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatrica Scan-

dinavica. 1983;67 (6):361–370. doi:10.1111/j.16000447.1983.tb09716.x.

132 Mathias S., Nayak U.S., Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. Arch Phys Med Rehabil. 1986 Jun;67(6):387-9. PMID: 3487300.

133 Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc. 1982;14:377-381.

134 Borg G.A. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. ScandJWorkEnvironHealth. 1990;16 (Suppl 1):55–58.

135. Иртюга О. Б., Жидулева Е.В., Муртазалиева П.М., и др. Патогенетические механизмы кальцификации аортального клапана: анализ собственных данных //Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3. – №. 1. – С. 21-28.

136. Irtyuga O, Malashicheva A, Zhiduleva E, et al. NOTCH1 Mutations in Aortic Stenosis: Association with Osteoprotegerin/RANK/RANKL. Biomed Res Int. 2017;2017:6917907. doi:10.1155/2017/6917907

137. Иртюга О. Б., Жидулева Е.В., Муртазалиева П.М., и др. Роль системы остеопротегерина/RANKL/RANK в патогенезе аортального стеноза //Российский кардиологический журнал. – 2018. – №. 2. – С. 39-43.

138. Irtyuga O, Skitchenko R, Babakekhyan M, et al. The Role of NOTCH Pathway Genes in the Inherited Susceptibility to Aortic Stenosis. J Cardiovasc Dev Dis. 2024 Jul 17;11(7):226. doi: 10.3390/jcdd11070226.

139. Пугина М.Ю., Гареев Д.А., Коржова М.А., et al. Патоморфологические особенности осложнений у пациентов с бикуспидальным аортальным клапаном. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(3):62-69

140. Irtyuga O, Kopanitsa G, Kostareva A, et al. Application of Machine Learning Methods to Analyze Occurrence and Clinical Features of Ascending Aortic Dilatation in Patients with and without Bicuspid Aortic Valve. J Pers Med. 2022;12(5):794. doi:10.3390/jpm12050794

141. 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

142. 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. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6271.

143. 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

144.Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117.

145. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471

146. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162.

147. STS Short-term / Operative Risk Calculator Adult Cardiac Surgery Database - All Procedures https://acsdriskcalc.research.sts.org/

148. EuroSCORE is the world's best-known cardiac surgery risk stratification model https://euroscore.org/

149. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. European heart journal. 2013;34(1):22-9.

150. Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V, Kurlansky PA, Furnary AP, Cleveland JC, Jr., et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 adult cardiac surgery risk models: part 1-background, design considerations, and model development. The Annals of thoracic surgery. 2018;105(5):1411-8.

151. Kundi H, Popma JJ, Reynolds MR, Strom JB, Pinto DS, Valsdottir LR, et al. Frailty and related outcomes in patients undergoing transcatheter valve therapies in a nationwide cohort. European heart journal. 2019;40(27):2231-9.

152. Hosler QP, Maltagliati AJ, Shi SM, Afilalo J, Popma JJ, Khabbaz KR, et al. A practical two-stage frailty assessment for older adults undergoing aortic valve replacement. J Am Geriatr Soc. 2019;67(10):2031-7.

153. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. Lancet (London, England). 2019;394(10206):1376-86.

154. Goldfarb M, Lauck S, Webb JG, Asgar AW, Perrault LP, Piazza N, et al. Malnutrition and mortality in frail and non-frail older adults undergoing aortic valve replacement. Circulation. 2018;138(20):2202-11.

155. Yanagisawa R, Tanaka M, Yashima F, Arai T, Kohno T, Shimizu H, et al. Frequency and consequences of cognitive impairment in patients underwent transcatheter aortic valve implantation. The American journal of cardiology. 2018;122(5):844-50.

156. Abramowitz Y, Kazuno Y, Chakravarty T, Kawamori H, Maeno Y, Anderson D, et al. Concomitant mitral annular calcification and severe aortic stenosis: prevalence, characteristics and outcome following transcatheter aortic valve replacement. European heart journal. 2017;38(16):1194-203.

157. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Porcelain aorta: a comprehensive review. Circulation. 2015;131(9):827-36.

158. Puri R, Iung B, Cohen DJ, Rodés-Cabau J. TAVI or No TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. European heart journal. 2016;37(28):2217-25.

159. Gunter RL, Kilgo P, Guyton RA, Chen EP, Puskas JD, Cooper WA, et al. Impact of preoperative chronic lung disease on survival after surgical aortic valve replacement. The Annals of thoracic surgery. 2013;96(4):1322-8.

160. Allende R, Webb JG, Munoz-Garcia AJ, de Jaegere P, Tamburino C, Dager AE, et al. Advanced chronic kidney disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights on clinical outcomes and prognostic markers from a large cohort of patients. European heart journal. 2014;35(38):2685-96.

161. Tirado-Conte G, Rodés-Cabau J, Rodríguez-Olivares R, Barbanti M, Lhermusier T, Amat-Santos I, et al. Clinical outcomes and prognosis markers of patients with liver disease undergoing transcatheter aortic valve replacement: a propensity score-matched analysis. Circ Cardiovasc Interv. 2018;11(3):e005727.

162. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. European heart journal. 2020;42(5):373-498.

163. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2015;47(5):847-54.

164. Yao X, Gersh BJ, Holmes DR, Jr., Melduni RM, Johnsrud DO, Sangaralingham LR, et al. Association of surgical left atrial appendage occlusion with subsequent stroke and mortality among patients undergoing cardiac surgery. Jama. 2018;319(20):2116-26.

165. Martín Gutiérrez E, Castaño M, Gualis J, Martínez-Comendador JM, Maiorano P, Castillo L, et al. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2020;57(2):252-62.

166. Gropper MA, Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen LH, et al. (7 October 2019). Miller's Anesthesia (9th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier. ISBN 978-0-323-61264-7.

167. Çelik, Ahmet et al. “Vaccination of adults with heart failure and chronic heart conditions: Expert opinion.” Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir vol. 46,8 (2018): 723-734. doi:10.5543/tkda.2018.10.5543/tkda.2018.37048

168. Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В., и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(3):6306. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6306.

169. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110.

170. Комлев А.Е., Саидова М.А., Имаев Т.Э., Шитов В.Н., Акчурин Р.С.. Гемодинамические варианты тяжелого аортального стеноза / Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 5. – С. 822-830.

171. Мкртычев Д.С., Комлев А.Е., Колегаев А.С., Лепилин П.М., Кучин И.В., Саличкин Д.В., Имаев Т.Э. Транскатетерное протезирование у пациентов с истинным бикуспидальным клапаном. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – Т. 17, № 3. – С. 306-312.

172. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87-165.

173. Teitelbaum M, Kotronias RA, Sposato LA, Bagur R. Cerebral Embolic Protection in TAVI: Friend or Foe. Interv Cardiol. 2019 Feb;14(1):22-25.

174. Kharbanda RK, Perkins AD, Kennedy J, Banning AP, Baumbach A, Blackman DJ, Dodd M, Evans R, Hildick-Smith D, Jamal Z, Ludman P, Palmer S, Stables R, Clayton T. Routine cerebral embolic protection in transcatheter aortic valve implantation: rationale and design of the randomised British Heart Foundation PROTECT-TAVI trial. EuroIntervention. 2023 Apr 24;18(17):1428-1435.

175. Balata M, Gbreel MI, Elkasaby MH, Badran AS, Hassan M, Westenfeld R, Pfister R, Zimmer S, Becher MU, Nickenig G, Sugiura A. Cerebral embolic protection in transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a pooled analysis of 4091 patients. Cardiovasc Interv Ther. 2025 Jul;40(3):490-505.

176. Praz, F., Borger, M. A., Lanz, J., et al. ESC/EACTS Scientific Document Group (2025). 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European heart journal, ehaf194. Advance online publication. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf194

177. Gündüz, Sabahattin et al. “Sixty-Four-Section Cardiac Computed Tomography in Mechanical Prosthetic Heart Valve Dysfunction: Thrombus or Pannus.” Circulation. Cardiovascular imaging vol. 8,12 (2015): e003246. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.003246

178. Chakravarty, Tarun et al. “Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study.” Lancet (London, England) vol. 389,10087 (2017): 2383-2392. doi:10.1016/S0140-6736(17)30757-2

179. Jiang, Yefan et al. “Mechanical versus Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Middle-Aged Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis.” Journal of cardiovascular development and disease vol. 10,2 90. 20 Feb. 2023, doi:10.3390/jcdd10020090

180. Tasoudis, Panagiotis T et al. “Mechanical versus bioprosthetic valve for aortic valve replacement: systematic review and meta-analysis of reconstructed individual participant data.” European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery vol. 62,1 (2022): ezac268. doi:10.1093/ejcts/ezac268

181. Leviner, Dror B et al. “Mechanical vs Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Patients Younger Than 70 Years of Age: A Hazard Ratio Meta-analysis.” The Canadian journal of cardiology vol. 38,3 (2022): 355-364. doi:10.1016/j.cjca.2021.12.008

182. Gatti M, Gallone G, Poggi V, Bruno F, Serafini A, Depaoli A, et al. Diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography for the evaluation of obstructive coronary artery disease in patients referred for transcatheter aortic valve implantation: a sys tematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2022;32:5189–200. https://doi.org/10.1007/s00330-022-08603-y

183. Diller GP, Gerwing M, Boroni Grazioli S, De-Torres-Alba F, Radke RM, Vormbrock J, et al. Utility of coronary computed tomography angiography in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis and meta-regression based on published data from 7458 patients. J Clin Med 2024;13:631. https://doi.org/10. 3390/jcm13020631

184. Kondoleon NP, Layoun H, Spilias N, Sipko J, Kanaan C, Harb S, et al. Effectiveness of pre-TAVR CTA as a screening tool for significant CAD before TAVR. JACC Cardiovasc Interv 2023;16:1990–2000. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.05.030

185. Malebranche D, Hoffner MKM, Huber AT, Cicovic A, Spano G, Bernhard B, et al. Diagnostic performance of quantitative coronary artery disease assessment using computed tomography in patients with aortic stenosis undergoing transcatheter aortic-valve implantation. BMC Cardiovasc Disord 2022;22:178. https://doi.org/10.1186/s12872-022-02623-8

186. Chieffo A, Giustino G, Spagnolo P, Panoulas VF, Montorfano M, Latib A, et al. Routine screening of coronary artery disease with computed tomographic coronary angiography in place of invasive coronary angiography in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. Circ Cardiovasc Interv 2015;8:e002025. https://doi.org/10.1161/circinterventions.114.002025

187. Иртюга О. Б., Ляпина И. Н., Воробьева Н.А., и др. Ключевые аспекты организации работы школы для пациентов, принимающих антагонисты витамина К. Согласованное мнение экспертов Российский кардиологический журнал 2025;30(9):6529. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6529 ISSN 1560-4071

188. Hanigan S, Kong X, Haymart B, Kline-Rogers E, Kaatz S, Krol G, et al. Standard versus higher intensity anticoagulation for patients with mechanical aortic valve replacement and additional risk factors for thromboembolism. Am J Cardiol 2021;159:100–6. https:// doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.08.023

189. Puskas J, Gerdisch M, Nichols D, Quinn R, Anderson C, Rhenman B, et al. Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: interim results from the prospective randomized On-X valve anticoagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:1202–10; discussion 1210–1201. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014. 01.004

190. Engelen ET, Schutgens RE, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJJ, van Galen KPM. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants under going minor oral surgery or dental extractions. Cochrane Database Syst Rev 2018;7: CD012293. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012293.pub2

191. Makuloluwa AK, Tiew S, Briggs M. Peri-operative management of ophthalmic patients on antithrombotic agents: a literature review. Eye (Lond) 2019;33:1044–59. https://doi.org/10.1038/s41433-019-0382-6

192. Nagata N, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Watanabe K, Akiyama J, et al. Therapeutic endoscopy-related GI bleeding and thromboembolic events in patients using warfarin or direct oral anticoagulants: results from a large nationwide database analysis. Gut 2018;67:1805–12. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313999

193. Dohler I, Roder D, Schlesinger T, Nassen CA, Germer CT, Wiegering A, et al. Risk-adjusted perioperative bridging anticoagulation reduces bleeding complications without increasing thromboembolic events in general and visceral surgery. BMC Anesthesiol 2023;23:56. https://doi.org/10.1186/s12871-023-02017-z

194. Shah S, Nayfeh T, Hasan B, Urtecho M, Firwana M, Saadi S, et al. Perioperative man agement of vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. Chest 2023;163:1245–57. https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.11. 032

195. Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, Lazo-Langner A, Kearon C, Bates SM, et al. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial. BMJ 2021;373:n1205. https://doi.org/10.1136/bmj.n1205

196. Kuo HC, Liu FL, Chen JT, Cherng YG, Tam KW, Tai YH. Thromboembolic and bleed ing risk of periprocedural bridging anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol 2020;43:441–9. https://doi.org/10.1002/clc.23336

197. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. N Engl J Med 2020;383:1447–57. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017815

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Председатели рабочей группы:

Бокерия Л.А., академик РАН

Куц Э.В., д.м.н. (Москва) АССХ

Иртюга О.Б., д.м.н. (Санкт-Петербург) РКО

Члены рабочей группы:

Алекян Б.Г., академик РАН, (Москва) Председатель РНО РДиЛ

Амирагов Р.А. к.м.н., (Москва) не является членом ассоциаций

Аронов Д.М., д.м.н., профессор (Москва) РКО, РосОКР

Асатрян Т.В., к.м.н., (Москва) АССХ

Афанасьев А.В., к.м.н. (Новосибирск) РКО

Бабакехян М.В., (Санкт-Петербург) РКО

Богачев-Прокофьев А.В., д.м.н. (Новосибирск) АССХ

Бойцов С.А. академик РАН (Москва) РКО

Бубнова М.Г., д.м.н., профессор (Москва) РКО, РосОКР

Гордеев М.Л., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) АССХ

Джорджикия Р.К., д.м.н., профессор (Казань) АССХ

Железнев С. И., д.м.н., профессор (Новосибирск) АССХ

Имаев Т.Э., д.м.н. (Москва) РНО РДиЛ

Калашников С.В., к.м.н., доцент (Москва) АССХ

Ковалев С. А., д.м.н., профессор (Воронеж) АССХ

Козлов Б.Н., д.м.н (Томск) АССХ

Комлев А.Е. (Москва) РКО

Маленков Д.А. (Москва) АССХ

Мелешенко Н.Н. , к.м.н. (Москва)

Мироненко В.А., д.м.н. (Москва) АССХ

Моисеева О.М., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) РКО

Муратов Р.М., д.м.н., профессор (Москва) АССХ

Никитина Т.Г., д.м.н., профессор (Москва) АССХ

Петросян К.В., проф. (Москва), РНО РДиЛ

Погосова Н.В., д.м.н., профессор (Москва) РКО

Протопопов А.В., д.м.н., профессор (Красноярск), РНО РДиЛ

Пугина М. Ю., (Санкт-Петербург) РКО

Россейкин Е.В. д.м.н. (Хабаровск) АССХ

Скопин И.И., д.м.н., профессор (Москва) АССХ

Сухова И.В., к.м.н. (Санкт-Петербург) РКО

Успенский В.Е., д.м.н. (Санкт-Петербург) РКО, АССХ

Хубулава Г.Г., академик РАН (Санкт-Петербург) АССХ

Чарчян Э.Р. д.м.н., профессор (Москва) АССХ

Шадрина У.М. (Санкт-Петербург) РКО

Шляхто Е.В., академик РАН (Санкт-Петербург) член РКО

Шнейдер Ю.А., д.м.н. (Калининград) АССХ

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций

1. Врач-кардиолог.
2. Врач-терапевт.
3. Врач общей практики (семейные врачи).
4. Врач-сердечно-сосудистый хирург.

Вследствие того, что 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 врачей-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/А2 и 2/А2).

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/РКО - классы, проставленные экспертами РКО.

Кроме того, добавлена новая система шкал УДД и УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств и диагностических вмешательств (Таблицы 3/А2, 4/А2 и 5/А2), введенная в 2018 г. ФГБУ ЦЭККМП Минздрава РФ. Таким образом, в тексте клинических рекомендаций, разрабатываемых экспертами РКО, одновременно использованы две шкалы (Таблицы 1/А2, 2/А2, 3/А2, 4/А2, 5/А2).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/РКО – классы, 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.

Таблица 1/А2. 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/А2. 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/А2. 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 4/А2. 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 5/А2. 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 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

1. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» ;

2.Приказ Минздрава России от 15.11.2012 N 918н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями»;

3. Приказ Минтруда России от 17.12.2015 N 1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»;

4. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 N 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых»;

5. Приказ Минздрава России от 14.04.2025 N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»;

6. 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».

Приложение А3-2. Противопоказания к физическим тренировкам у пациентов после хирургической коррекции аортального стеноза

- Перенесенный интраоперационный инфаркт миокарда (не ранее 3 недели от начала инфаркта миокарда);

- Послеоперационные осложнения (посткардиотомный синдром с перикардитом и/или плевритом, отек легких, остро возникшая дисфункция сердца, нагноение послеоперационных ран и септические состояния);
- Протез-зависимые осложнения (дисфункция протеза, тромбоэмболические осложнения, инфекционный эндокардит протезированного клапана);
- Выраженный диастаз грудины (противопоказание к выполнению комплекса упражнений для верхних конечностей и туловища);
- Сердечная недостаточность IV функционального класс;
- Неконтролируемая артериальная гипертония (АД >180/110 мм рт. ст.);
- Приступы стенокардии;
- Синкопальные состояния; снижение систолического АД ≥20 мм рт. ст. в ответ на физическую нагрузку;
- Нарушения ритма сердца (экстрасистолии высоких градаций или тахиаритмии) и проводимости (атрио-вентрикулярная блокадаII-III степени);
- Тромбоэмболия или тромбофлебит (в сроки до 3 месяцев);
- Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака (в сроки до 3 месяцев);
- Высокий риск кровотечений;
- Неконтролируемый сахарный диабет;
- Выраженные нарушения почечной функции;
- Когнитивные расстройства.

Приложение А3-3. Опросник для больных с тяжелым аортальным стенозом по результатам эхокардиографии, для направления на консультацию в сердечно-сосудистый центр

	Да	Нет
1**. Клинические симптомы**		
одышка на высоте физической нагрузки или в покое		
повышенная утомляемость, слабость		

Сердцебиение		
перебои в работе сердца		
головокружение		
Обмороки		
боли в груди, сжимающего, давящего характера		
кашель		
отеки голеней и стоп		
2. Дополнительные методы исследования		
ЭКГ: ритм фибрилляции предсердий		
Результаты эхокардиографии: ФВ <55%, КДРЛЖ (конечный диастолический размер ЛЖ) >55мм		
Холтеровский монитор ЭКГ: ритм ФП (фибрилляция предсердий) и/или пароксизмы желудочковой тахикардии и/или желудочковая экстрасистолия высоких градаций		
Прицельная рентгенографии органов грудной клетки: наличие признаков застойной сердечной недостаточности		
Нагрузочный тест: положительный тест		

Таблица ПАЗ-1. Классификация тяжести аортального стеноза [142].

	Легкий АС	**Умеренный АС**	**Тяжелый АС**
Пиковая скорость кровотока через АК (м/с)	2,0-2,9	3,0-3,9	≥4
Средний градиент (мм рт.ст.)	<20	20-40	≥40
Площадь АК (функц.) (см2)	1,5	1,0-1,5	<1,0
Площадь АК (функц.), индексированная к ППТ (см2/м2)	≥ 0,85	0,6-0,85	<0,6

Соотношение пиковых скоростей кровотока (в ВТЛЖ)/(через АК)	>0,50	0,25-0,50	<0,25

Оптимизация диагностического процесса

Этап скрининга и верификации клапанных пороков обычно проводится на амбулаторном этапе диагностики. Пациенты с тяжелым клапанным пороком, либо пациенты с другой степенью тяжести и стадией, но с тяжелой сопутствующей патологией направляются в многопрофильный центр с кардиохирургическим отделением для консультации врача-кардиолога. В случае необходимости определения показаний к оперативному лечению порока пациент врачом-кардиологом многопрофильного центра направляется на консультацию к врачу- сердечно-сосудистому хирургу (Таблица ПА3-2).

Таблица ПА3-2. Этапы диагностической помощи для больных с клапанным пороком

Этапы	Объем обследования
Первичная медико-санитарная помощь	**Скрининг:** Сбор жалоб, анамнеза, осмотр, аускультация, ЭКГ, прицельная рентгенография грудной клетки, общий (клинический) анализ крови развернутый
Первичная специализированная помощь	**Определение наличия клапанного порока:** ЭхоКГ **Исключение наиболее частых причин клапанныых пороков:** ЧП ЭхоКГ, спирография (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов), анализ крови биохимический общетерапевтический, определение антистрептолизина-О в сыворотке крови, определение содержания ревматоидного фактора в крови, посев крови трехкратно на высоте лихорадки, исследование уровня прокальцитонина в крови, антинуклеарный фактор
Многопрофильный центр с кардиохирургией	**Определение показаний к оперативному вмешательству:** ЭхоКГ, нагрузочный тест, КТ, катетеризация левых камер сердца (ретроградная катетеризация левых отделов сердца), КАГ, МРТ **Оценка риска осложнений без оперативного**

	вмешательства: Тест 6-минутной ходьбы, кардиопульмональный нагрузочный тест, биомаркеры (исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови), генетический анализ

Таблица ПАЗ-3. Целевые значения МНО после протезирования АК механическим протезом, требующим пожизненной антикоагулянтной терапии

Отсутствие факторов риска (синусовый ритм, нормальный градиент на протезе АК, сохранная ФВ ЛЖ, отсутствие эффекта спонтанного контрастирования)	**Наличие факторов риска** (фибрилляция предсердий, ФВ <35%, наличие эффекта спонтанного контрастирования, вмешательство на других клапанах сердца)
2,0 – 3,0	**2,5 – 3,5**

Примечание. АК – аортальный клапан; ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм первичной диагностики и лечения пациентов с аортальным стенозом [106]

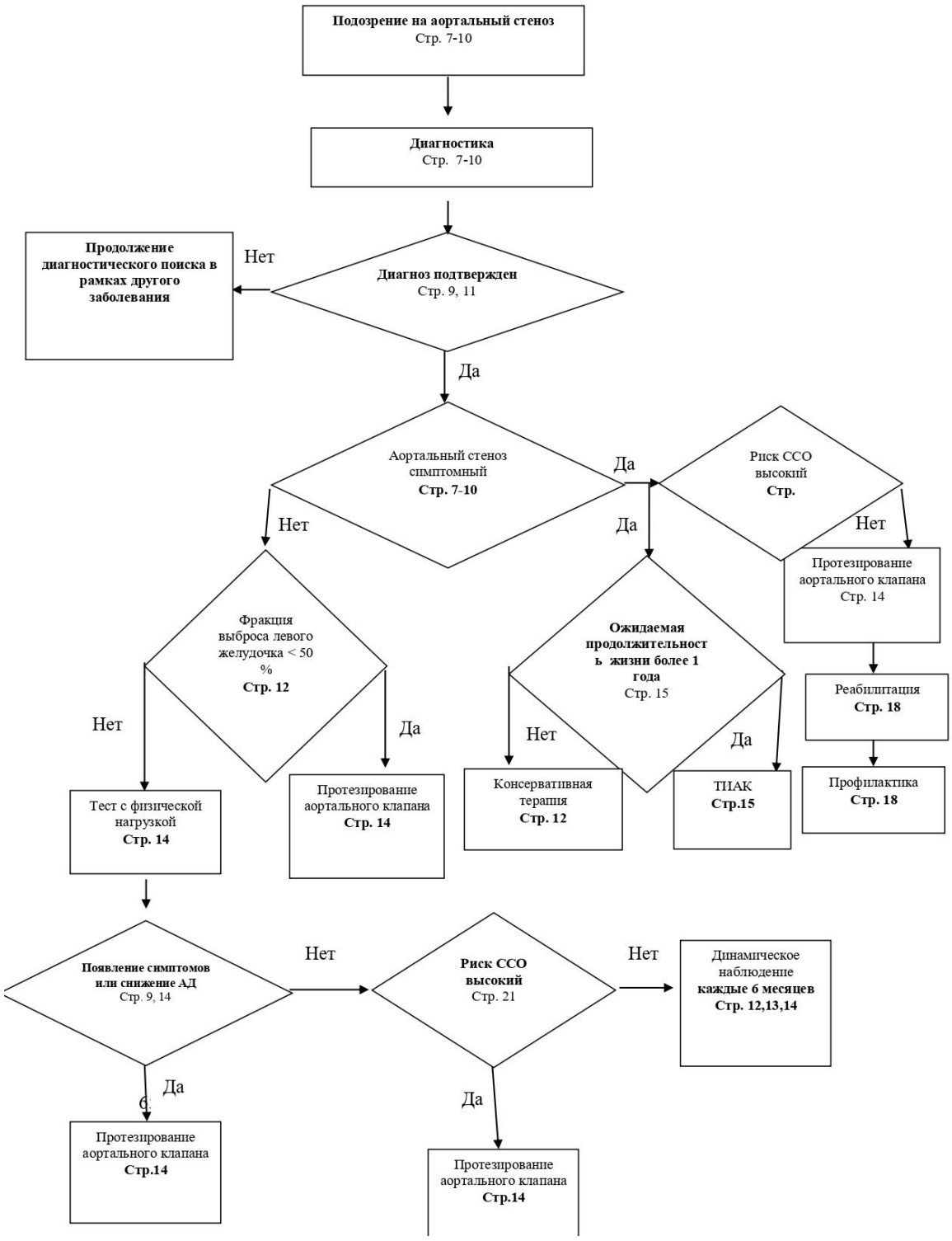
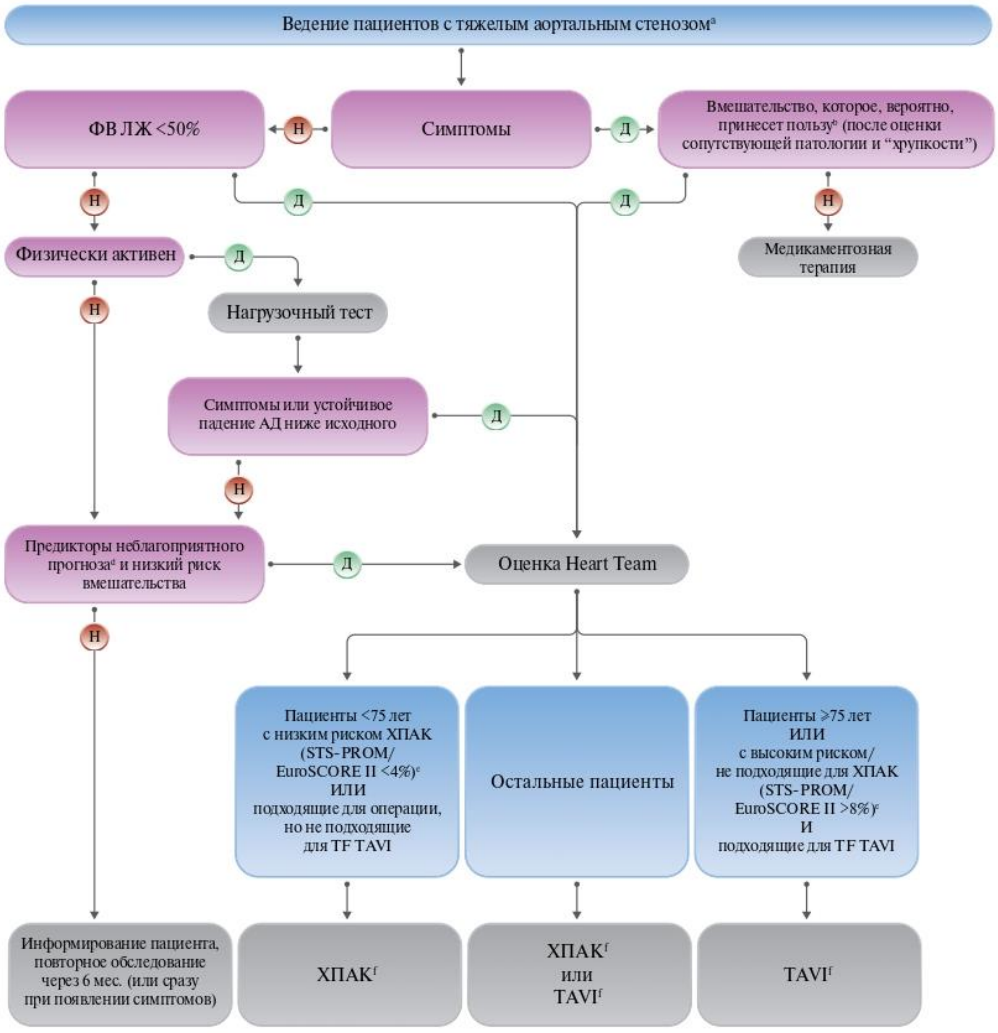
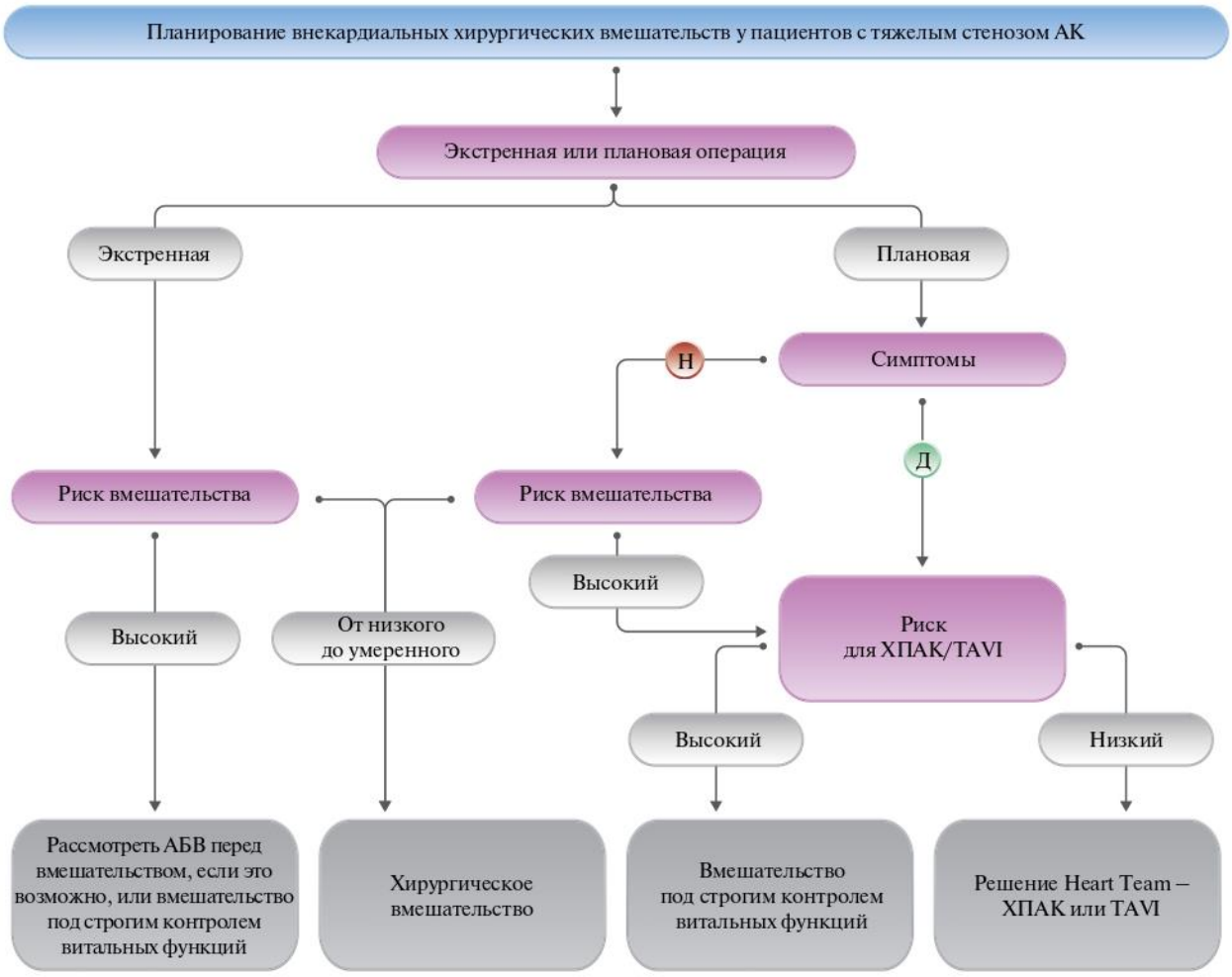


Рисунок ПБ-1. Тактика ведения пациентов с тяжелым аортальным стенозом (адаптировано из A.Vahanian, et al. 2021 [18])



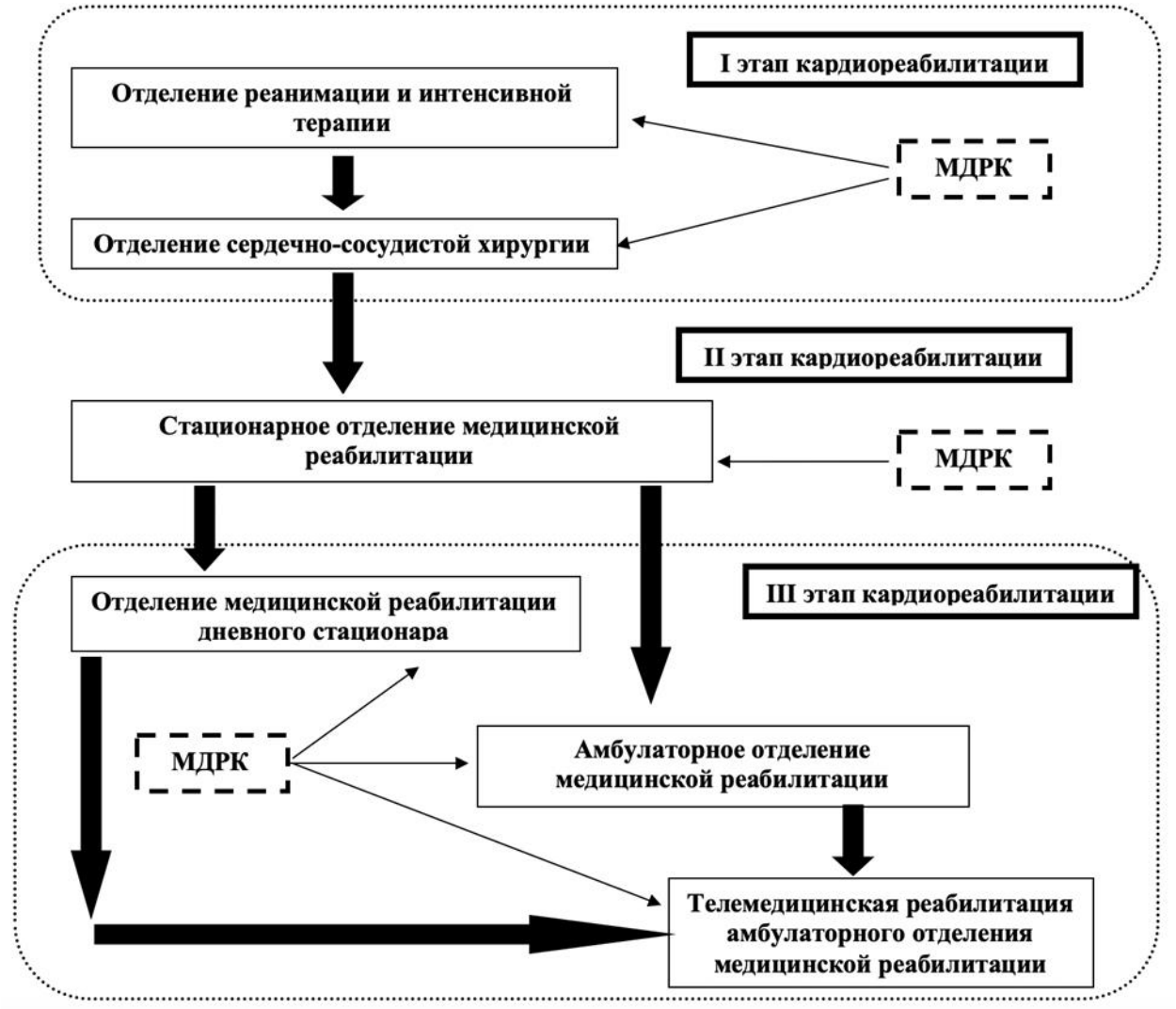
Примечание: [a] — см. рис. 3: Пошаговый интегративный подход к оценке тяжести аортального стеноза, [b] — чрезмерно высокий риск определен в табл. 5 Дополнительных материалов, [c] — оценка Heart Team, основанная на тщательной оценке клинических, анатомических и процедурных факторов (см. табл. 6 и табл. Рекомендаций по определению показаний и видам оперативного вмешательства при симптомном и асимптомном аортальном стенозе). Рекомендации Heart Team должны быть обсуждены с пациентом, который затем может сделать осознанный выбор лечения, [d] — предикторы неблагоприятного исхода в соответствии с клиническими данными, визуализацией (эхокардиография/КТ) и/или биомаркерами, STS-PROM: http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate, EuroSCORE II: http://www.euroscore.org/calc.html, [f] — если подходит для процедуры в соответствии с клиническими, анатомическими и процедурными условиями (табл. 6).
Сокращения: АД — артериальное давление, ХПАК — хирургическое протезирование аортального клапана, EuroSCORE — Европейская система оценки риска кардиохирургических вмешательств, STS-PROM — Шкала прогнозирования риска летального исхода STS (Society of Thoracic Surgeons — Общество торакальных хирургов), TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, TF — трансфеморальный доступ.

Рисунок ПБ-2. Тактика ведения пациентов с тяжелым аортальным стенозом при выполнении некардиохирургических операций (адаптировано из A.Vahanian, et al. 2021 [18])



Сокращения: АБВ — аортальная баллонная вальвулопластика, АК — аортальный клапан, ХПАК — хирургическое протезирование аортального клапана, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана.

Рисунок ПБ-3. Алгоритм организации кардиологической реабилитации у пациентов с аортальным стенозом



Приложение В. Информация для пациента

Уважаемый пациент!

Вам предстоит операция на сердце. Чем больше Вы будете знать о Вашем сердце, тем легче справитесь с трудностями послеоперационного периода.

Мы предлагаем Вам ознакомится с основными понятиями об анатомии сердца и хирургических операциях, особенностях послеоперационного периода, а также рекомендуем программу физической реабилитации в первые 12 месяцев после операции.

Сердце здорового человека - мощный, непрерывно работающий орган, обеспечивает кровоток по всему организму, а также быстро адаптируется к его постоянно меняющимся потребностям. За одну минуту сердце сокращается от 60 до 80 раз, при физической нагрузке ритм ускоряется, и тогда через сердце протекает больше крови, чем в покое. Сердце состоит из 4 камер - двух предсердии и двух желудочков, на границе между которыми находятся клапаны, позволяющие течь крови в одном направлении. Мышечная стенка-перегородка разделяет сердце на правую и левую половины. В правое предсердие поступает кровь из верхней и нижней частей организма и через трехстворчатый клапан попадает в правый желудочек, который проталкивает ее в легкие через клапан легочной артерии. В легких кровь обогащается кислородом. Артериальная кровь возвращается в левое предсердие и через митральный клапан поступает в левый желудочек, который, сокращаясь, нагнетает кровь в артерии, кровоснабжающие органы и ткани. Отдавая кислород и забирая углекислый газ, кровь становится венозной и по венам возвращается в правое предсердие.

Четыре клапана сердца - митральный, аортальный, трехстворчатый, клапан легочной артерии - пропускают кровь в одном направлении и препятствуют ее обратному току. Здоровый клапан имеет тонкие однородные створки.

Патологические изменения клапанов могут быть либо врожденными, либо приобретенными в результате ревматизма, инфекции, ишемической болезни сердца, с возрастом. Могут развиться стеноз - сужение отверстия, либо недостаточность клапана, когда створки смыкаются неплотно. При этом возрастает нагрузка на сердце. Со временем человека начинают беспокоить сердцебиение, боль в груди, нехватка воздуха, слабость, быстрая утомляемость, отеки на ногах, обмороки.

Возникает необходимость в *операции* по восстановлению клапана (реконструкция или пластическая операция) или замене поврежденного клапана (протезирование).

В настоящее время разработаны и используются различные модели биологических и механических клапанов сердца. Механический клапан состоит из манжеты в виде кольца, оплетенного синтетической тканью и запирательного элемента, имеющего форму диска или двух полудисков. Биологические протезы изготавливают из различных тканей животного происхождения. Они могут быть полностью донорские (человеческие, свиные), а также сконструированные из животных тканей протезы. Преимуществом механических протезов является их долговечность. Недостатками механических протезов является необходимость пожизненного приема антикоагулянтов, а также возможность их инфицирования.

Важное значение имеет подготовка к предстоящей операции. Необходимо выполнять рекомендации врача относительно приема лекарств, а также подготовить свои легкие к оперативному вмешательству.

Бросайте курить как можно раньше! Курение суживает коронарные артерии, повышает свертываемость крови, способствует накоплению слизи в бронхах, повышает артериальное давление и вызывает сердцебиение. Все вышеперечисленное может вызвать осложнения в послеоперационном периоде.

В *раннем послеоперационном периоде* после перевода из отделения реанимации Ваш двигательный режим определит лечащий врач. Мы предлагаем Вам запомнить некоторые простейшие движения:

1. вставать с постели следует, перекатившись на бок;

2. вставать со стула нужно придвинувшись на его край и поставив ноги на пол. Встать, опираясь на ноги;

3. сидеть следует прямо, обе ноги - на полу. Колени на уровне бедер. Ноги не скрещивать;

4. поднимая с пола предметы, не сгибайтесь в пояснице! Согните колени, спина должна быть прямой.

В зависимости от состояния Вы пройдете *ранние реабилитационные мероприятия:* врач-физиотерапевт назначит ингаляционную терапию для лучшего откашливания, а специалист по лечебной физкультуре проведет курс массажа и лечебной гимнастики. Физическая нагрузка подбирается строго индивидуально для каждого больного.

В раннем послеоперационном периоде ***задачами лечебной гимнастики*** являются:

- профилактика и лечение ранних послеоперационных осложнений;
- улучшение функций дыхательной системы;
- адаптация сердца к условиям новой гемодинамики;
- улучшение психоэмоционального состояния пациента.

Выписываясь из стационара, Вы получите рекомендации

лечащего врача относительно приема лекарств, степени активности, диеты. Ваше выздоровление зависит от того, насколько точно Вы будете их выполнять.

Антикоагулянтная терапия

Если Вам имплантировали механический протез, то лечащим врачом будут назначены такие медицинские препараты, как, антикоагулянты (обычно АВК), чтобы предотвратить образования сгустков крови на створках протеза или полости сердца. Неадекватная антикоагулянтная терапия (недостаточная или избыточная доза антикоагулянта) может привести к серьезным осложнениям: тромбоз протеза, инсульт, кровотечение. Антикоагулянты назначаются пожизненно!

Биологические протезы не требуют пожизненного приема антикоагулянтов и, как правило, назначаются в течение первых 3-6 месяцев после операции.

Антикоагулянты продлевают период времени, в течение которого ваша кровь сворачивается. Действие антикоагулянтов должно тщательно контролироваться с помощью анализа крови, называемого протромбиновым временем (время Квика) и показателем международного нормализованного соотношения (МНО). Доза антикоагулянта подбирается индивидуально для удержания протромбинового времени или МНО в рамках определенных параметров.

Обычно МНО необходимо поддерживать на уровне 2,5-3,5. Препарат обычно принимают один раз в день в одно и то же время, если это АВК. Важно его принимать строго в соответствии с предписанием врача.

Врач также скажет, как часто необходимо контролировать МНО. Лечение антикоагулянтами ограничивает естественную способность организма останавливать кровотечение. По этой причине вы должны быть особенно осторожны с теми видами деятельности, которые могут привести к порезам или кровоизлияниям.

Антикоагулянты могут оказать повреждающее действие на плод, поэтому женщины планирующие беременность, должны обсудить с лечащим врачом изменения антикоагулянтной терапии.

Перед любой медицинской процедурой информируйте врача о том, что вы принимаете антикоагулянты. Накануне процедуры обязателен контроль свертываемости крови. При выполнении «малых» хирургических вмешательств, выполняемых в амбулаторных условиях (лечение зуба, вросшего ногтя и т.д.) нет необходимости отменять антикоагулянт, если показатель МНО находится в пределах 2,0 -3.0.

При крупных вмешательствах (например, операция по поводу паховой грыжи, желчнокаменной болезни) может потребоваться отмена антикоагулянта. В этом случае в стационаре за 3-5 дней до операции антикоагулянт отменяется, и пациент переводится на гепарин натрия ** или низкомолекулярные антикоагулянты (Надропарин кальция, Далтепарин натрия и т.д.). Со 2-3 суток после операции вновь начинается прием антикоагулянта.

Влияние лекарственных препаратов и пищевых продуктов на антикоагулянтную терапию

Пищевые продукты могут существенно повлиять на действие антикоагулянта, поэтому необходимо ограничить потребление продуктов, содержащих значительное количество витамина К. Такие продукты как зеленый чай, травяные настои следует исключить из рациона. Капусту (белокочанная, цветная, брюссельская, броколли), шпинат, зелень (петрушка и т.д.) показано употреблять в небольшом количестве. Регулярный прием алкоголя значительно снижает свертываемость крови и может привести к кровотечениям.

Информируйте лечащих врачей о лекарственных препаратов, которые вы принимаете, так как антикоагулянт взаимодействует со многими медикаментами, что приводит к усилению

и ослаблению его действия. Ацетилсалициловую кислоту** например, нельзя принимать, не посоветовавшись с врачом.

При появлении следующих симптомов необходимо срочно обратиться к врачу и определить МНО:

1. Появление гематом на коже («синяков»)
2. примесь крови в моче
3. кровотечение из носа или десен
4. длительные менструации
5. стул с примесью крови или черного цвета

Очень важно сократить количество потребляемой соли, так как даже после успешной операции может отмечаться задержка жидкости в организме.

Помимо соблюдения определённых правил при выборе продуктов питания следите и за своим весом.

Инфекционный эндокардит искусственного клапана сердца

Инфекционный эндокардит — это инфекционно-воспалительное заболевание, которое поражает сердечные клапаны, или искусственный клапан сердца (**протезный эндокардит**). Протезный эндокардит вызывается бактериями (или реже грибами), которые попадают в кровоток и оседают на синтетической манжете механического протеза, что может вызвать нарушение его функции.

Инфекция может попасть в кровоток благодаря различным стоматологическим (удаление зуба, протезирование и даже чистка), гинекологическим (выскабливание полости матки), урологическим (цистоскопия) процедурам, а также вследствие нагноения кожи.

Для того, чтобы свести к минимуму риск заболеть инфекционным эндокардитом, всем больным с искусственными клапанами сердца, необходимо придерживаться следующего правила: накануне и вскоре после завершения любого вмешательства, в результате которого в кровоток может попасть инфекция (стоматологические, гинекологические, урологические процедуры и т.д.), следует профилактически принимать антибактериальные препараты системного действия. Обсудите с вашим лечащим врачом, какой антибиотик вас следует принимать перед вмешательством.

В каких случаях Вам необходимо обратиться к Врачу

Свяжитесь с Вашим врачом при появлении признаков инфекции, локальной или общей (покраснении послеоперационного рубца, выделениях из него, температуре, ознобе), усилении утомляемости, одышке, отеках, избыточной прибавке веса, изменении частоты ритма сокращений сердца или каких-то других признаках или симптомах, которые покажутся Вам опасными.

Время от времени ваше лечение будет корректироваться на основании результатов вашего обследования.

Приложение Г1-ГN. Шкалы, оценки, опросники, приведенные в тексте клинических рекомендаций.

Разработан следующий опросник для своевременного направления пациента на консультацию к врачу сердечно-сосудистому хирургу. Каждый положительный ответ оценивается в один бал. В случае наличия 1 бала и более по клинической симптоматике, в сочетание с наличием 1 бала и более по разделу диагностика пациент должен в обязательном порядке направлен в сердечно-сосудистый центр для консультации кардиохирурга, в случае наличия 1 бала и более только в разделе клинической симптоматики пациент должен в обязательном порядке направлен в сердечно-сосудистый центр для консультации врача-кардиолога.

Приложение Г1. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)

Название на русском языке: Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Оригинальное название (если есть): The Hospital Anxiety and Depression Scale

Источник: Zigmond A.S., Snaith R.P. 1983 [131].

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка наличия симптомов тревоги (Т) и депрессии (Д)

Содержание (шаблон):

Каждому утверждению шкалы HADS соответствуют 4 варианта ответа. Больного просят выбрать тот ответ, который соответствует его состоянию в течение последних 7 дней, затем баллы суммируются отдельно для каждой части.

Таблица ПГ-2. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxietyand Depression Scale, HADS)

Т я испытываю напряженность, мне не по себе □ 3 все время □ 2 часто □ 1 время от времени, иногда □ 0 совсем не испытываю	**Д то, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство** □ 0 определенно это так □ 1 наверное, это так □ 2 лишь в очень малой степени это так □ 3 это совсем не так
Т я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться □ 3 определенно это так, и страх очень сильный □ 2 да, это так, но страх не очень сильный □ 1 иногда, но это меня не беспокоит □ 0 совсем не испытываю	**Д я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное** □ 0 определенно это так □ 1 наверное, это так □ 2 лишь в очень малой степени это так □ 3 совсем не способен
Т беспокойные мысли крутятся у меня в голове □ 3 постоянно □ 2 большую часть времени □ 1 время от времени и не так часто □ 0 только иногда	**Д я испытываю бодрость** □ 3 совсем не испытываю □ 2 очень редко □ 1 иногда □ 0 практически все время
Т я легко могу сесть и расслабиться □ 0 определенно это так □ 1 наверное, это так □ 2 лишь изредка это так □ 3 совсем не могу	**Д мне кажется, что я стал все делать очень медленно** □ 3 практически все время □ 2 часто □ 1 иногда □ 0 совсем не так
Т я испытываю внутреннее напряжение или дрожь □ 0 совсем не испытываю □ 1 иногда □ 2 часто □ 3 очень часто	**Д я не слежу за своей внешностью** □ 3 определенно это так □ 2 я не уделяю этому столько времени, сколько нужно □ 1 может быть, я стал меньше уделять этому внимания □ 0 я слежу за собой так же, как и раньше
Т я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться □ 3 определенно это так □ 2 наверное, это так □ 1 лишь в некоторой степени это так	**Д я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения** □ 0 точно так же, как и обычно □ 1 да, но не в той степени, как и раньше

□ 0 совсем не испытываю	□ 2 значительно меньше, чем обычно □ 3 совсем так не считаю
Т у меня бывает внезапное чувство паники □ 3 очень часто □ 2 довольно часто □ 1 не так уж часто □ 0 совсем не бывает	**Д я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы** □ 0 часто □ 1 иногда □ 2 редко □ 3 очень редко
Количество баллов здесь _____	Количество баллов здесь _____

Примечание: Т – подшкала тревоги; Д – подшкала депрессии.

Ключ (интерпретация)**:**

0–7 баллов - норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии);

8–10 баллов - субклинически выраженная тревога/депрессия;

11 баллов и выше -клинически выраженная тревога/депрессия

Приложение Г2. Тест «Встань и иди» с фиксацией времени

Название на русском языке: тест «Встань и иди» с фиксацией времени

Оригинальное название (если есть): Timed “Up and go” test

Источник: Mathias S. et al. 1986 [132].

Тип: тест

Назначение: оценка походки, баланса и риска падений

Содержание (шаблон):

Необходимое оборудование: стул с подлокотниками, рулетка, цветная лента или маркер, секундомер. От стула необходимо отмерить расстояние 3 метра и отметить его маркером или цветной лентой так, чтобы отметка была видна пациенту.

Условия проведения. Пациент должен быть проинструктирован, что тест выполняется на время. Первую пробную попытку он может выполнить без отсчета времени. Пациент во время выполнения теста должен быть обут в свою привычную обувь и может использовать средства для передвижения, которые он обычно используется (например, трость или ходунки). Если это необходимо, во время выполнения теста пациент может остановиться, чтобы передохнуть.

Методика проведения (Рисунок ПГ-1):

- Пациент должен сидеть на стуле так, чтобы его спина опиралась о спинку стула, а бедра полностью касались сиденья. Стул должен быть устойчивым. Пациенту разрешается использовать подлокотники во время сидения и при вставании.
- Инструкция для пациента: *Когда я скажу «Начали», Вы должны будете встать, пройти отмеченное расстояние, развернуться, вернуться к стулу и сесть на него. Идти нужно в своем обычном темпе.*
- Начинайте отсчет времени после того, как произнесете слово *«Начали»* и остановите отсчет, когда пациент снова сядет правильно на стул, опершись спиной о его спинку.
- Во время выполнения теста необходимо обратить внимание на признаки нарушения походки и равновесия.

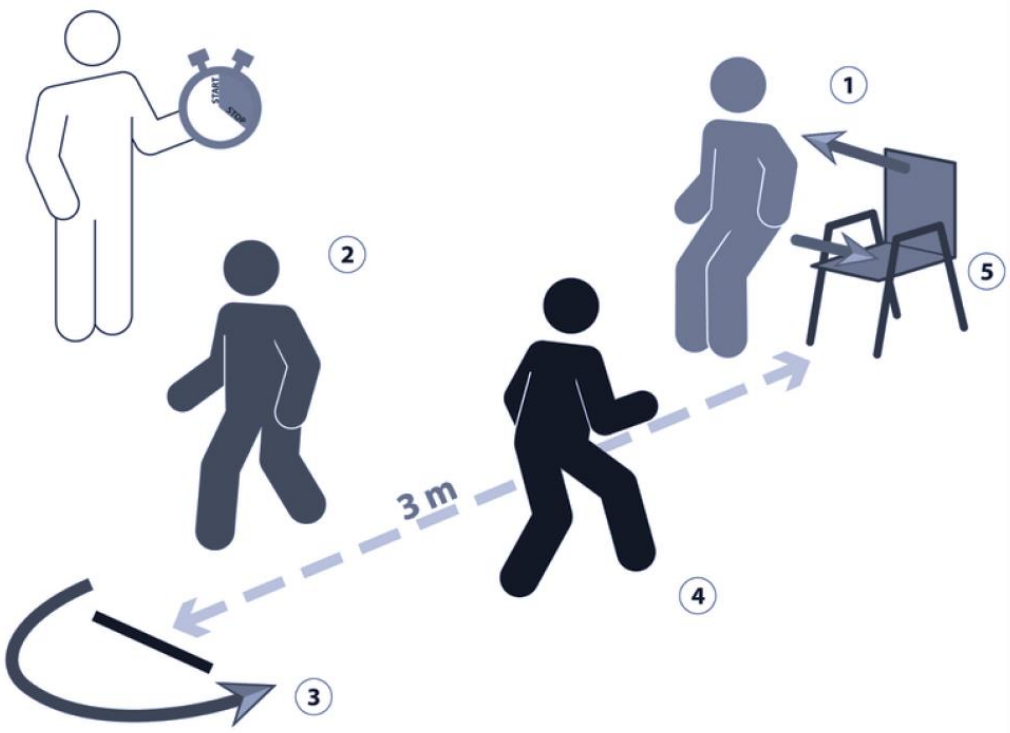


Рисунок ПГ-1. Схема выполнения теста «Встань и иди» с фиксацией времени.

Ключ (интерпретация): В норме здоровые пожилые люди обычно выполняют тест «Встань и иди» за 10 и менее секунд. Результат теста «Встань и иди» более 14 секунд у проживающих дома пациентов пожилого и старческого возраста, признаки нарушения походки и равновесия свидетельствует о наличии риска падений.

Приложение Г3. Оригинальная шкала Борга (Borg RPE, Rating of Perceived Exertion)

Название на русском языке: Оригинальная шкала Борга

Оригинальное название (если есть): Borg Rating of Perceived Exertion

Источники: [133, 134].

Тип: шкала оценки

Назначение: субъективная оценка переносимости физического напряжения/тренирующей нагрузки

Таблица ПГ-3. Оригинальная шкала Борга (Borg RPE, Rating of Perceived Exertion)

Баллы по ШкалеBorg RPE	Интенсивность нагрузки
6	Очень, очень легкая
7	Исключительно легкая
8	
9	Очень легкая
10	
11	Легкая
12	
13	Умеренная
14	
15	Довольно тяжелая
16	Тяжелая
17	Очень тяжелая
18	
19	Очень, очень тяжелая
20	Максимальная нагрузка

Ключ (интерпретация): пациент получает инструкции по субъективной оценке переносимости физического напряжения/тренирующей нагрузки: от 6 баллов – практически отсутствие каких-либо усилий, 9 – на уровне ходьбы в лёгком темпе, с 12 до 14 – напряжение, как при быстрой ходьбе или беге трусцой; 15 и выше – зона высокой интенсивности, как во время очень быстрого бега.

Приложение Г4. Шкала CHA2DS2-VASc

Название на русском языке: шкала CHA2DS2-VASc

Оригинальное название: CHA2DS2-VASc

Источники: [170, 171].

Тип: шкала оценки

Назначение: CHA2DS2-VASc — клиническая шкала для оценки риска ишемического инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Применяется для принятия решения о назначении антикоагулянтной терапии. Рекомендована в международных гайдлайнах (ESC, AHA/ACC/HRS) как основа стратификации тромбоэмболического риска [170, 171].

Содержание (шаблон):

- C — хроническая сердечная недостаточность (Congestive heart failure) — 1 балл
- H — артериальная гипертензия (Hypertension) — 1 балл
- A2 — возраст ≥75 лет — 2 балла
- D — сахарный диабет (Diabetes mellitus) — 1 балл
- S2 — инсульт или ТИА в анамнезе — 2 балла
- V — сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, облитерирующий атеросклероз и др.) — 1 балл
- A — возраст 65–74 года — 1 балл
- Sc — женский пол — 1 балл

Максимум: 9 баллов.

Ключ (интерпретация):

- 0 баллов (у мужчин) / 1 балл (у женщин) — низкий риск, антикоагулянтная терапия, как правило, не требуется.
- 1 балл (у мужчин) / 2 балла (у женщин) — умеренный риск, решение о терапии принимается индивидуально.
- ≥2 баллов (у мужчин) / ≥3 баллов (у женщин) — высокий риск, показана антикоагулянтная терапия.

Применение на практике: Шкала используется при первичной оценке пациента с фибрилляцией предсердий и при динамическом наблюдении. Она помогает обосновать назначение прямых оральных антикоагулянтов или антагонистов витамина K.

Приложение Г5. Шкала оценки периоперационного риска EuroSCORE

Название на русском языке: шкала EuroSCORE

Оригинальное название: EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)

Источники: [148].

Тип: шкала оценки

Назначение: EuroSCORE –шкала оценки риска летального исхода после кардиохирургического вмешательства

Содержание (шаблон):

Возраст

- <60 (0 балла(ов))
- 60-64 (1 балл)
- 65-69 (2 балла(ов))
- 70-74 (3 балла(ов))
- 75-79 (4 балла(ов))
- 80-84 (5 балла(ов))
- 85-89 (6 балла(ов))
- 90-94 (7 балла(ов))
- 95-100 (8 балла(ов))

Пол

- Женщины (1 балл)
- Мужчины (0 балла(ов))

Фракция выброса

- 30–50 % (1 балл)

- < 30 % (3 балла(ов))
- Нарушение функции почек (2 балла(ов))
- Заболевания периферических сосудов (2 балла(ов))
- Респираторное заболевание (1 балл)
- Сосудистое заболевание головного мозга (2 балла(ов))
- Кардиохирургическая операция в анамнезе (3 балла(ов))
- Активный эндокардит (3 балла(ов))
- Критическое предоперационное состояние (3 балла(ов))
- Нестабильная стенокардия (2 балла(ов))
- Недавний инфаркт миокарда (2 балла(ов))
- Легочная гипертензия (2 балла(ов))
- Экстренная хирургическая операция (2 балла(ов))
- Операция помимо изолированного аортокоронарного шунтирования (АКШ) (2 балла(ов))
- Разрыв межжелудочковой перегородки (4 балла(ов))
- Операция на грудной аорте (3 балла(ов))

Ключ (интерпретация):

0 - 2 баллы:	Низкий риск
3 - 5 баллы:	Умеренный риск

6 - 45 баллы:	Высокий риск

Приложение Г6. Шкала оценки периоперационного риска EuroSCORE II

Шкала EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) предназначена для оценки риска неблагоприятного исхода кардиохирургической операции (в данном случае коронарного шунтирования). В таблице представлены факторы, увеличивающие смертность при кардиохирургических вмешательствах. Каждый из этих факторов получил свою оценку. Из суммы этих оценок и складывается показатель риска EuroSCORE II. У пациентов с высоким показателем EuroSCORE II целесообразно выполнение ЧКВ в связи с высоким риском осложнений и летальных исходов после операции КШ. Данная шкала может использоваться для оценки риска оперативных вмешательств (в том числе при клапанной патологии) как с искусственным кровообращением, так и без него.

Название на русском языке: Шкала EuroSCORE II

Оригинальное название (если есть): European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II

Источник: [149,150] (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией: https://euroscore.org)

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка риска неблагоприятного исхода кардиохирургической операции

Содержание (шаблон):

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 (B0)	-5,324537

Ключ (интерпретация)**:**

перечисленные коэффициенты подставляются в уравнение:
расчетная летальность =
где B0 - константа лог-регрессии, Bi коэффициент вариабельности Xi, для возраста Xi = 1, если пациент младше 60 лет, Xi увеличивается на 1 за каждый год после 60 (при 61 Xi = 2, при 62 Xi = 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)

Приложение Г7. Шкала STS Score

Название на русском языке: шкала STS Score

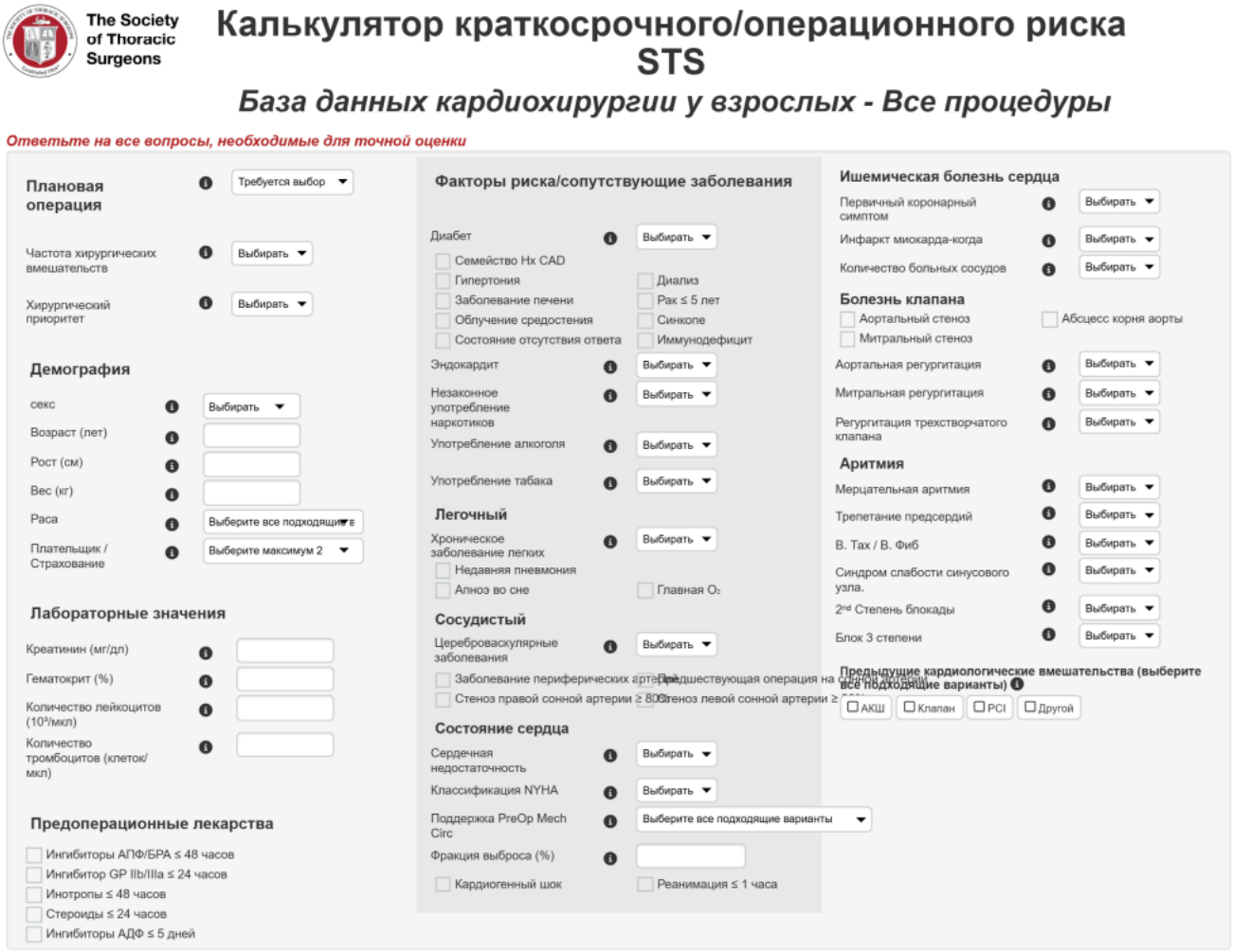
Оригинальное название: The Society of Thoracic Surgery Score

Источники: [147] (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией: https://acsdriskcalc.research.sts.org).

Тип: шкала оценки

Назначение: STS Score - шкала оценки хирургического риска, связанный с АКШ

Содержание (шаблон):



Ключ (интерпретация):

- **Низкий риск:** менее 4%
- **Промежуточный риск:** 4-8%
- **Высокий риск:** 8% или более

«Утверждаю»

Президент МОО «ЕАОИБ»

Лобзин Ю.В.

Клинические рекомендации

Острый гепатит С (ОГС) у детей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **B17.1**

Возрастная группа: **дети**

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням (МОО «ЕАОИБ»)

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) 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) 13

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 15

2.1 Жалобы и анамнез 15

2.2 Физикальное обследование 16

2.3 Лабораторные диагностические исследования 18

2.4 Инструментальные диагностические исследования 25

2.5 Иные диагностические исследования 25

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 26

3.1 Консервативное лечение 26

3.1.1 Базисная терапия: 26

3.1.2 Этиотропная терапия 27

3.1.3 Патогенетическая терапия 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

5.1 Профилактика.....30

5.2. Диспансерное наблюдение.....31

6. Организация оказания медицинской помощи.....32

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния).....33

Критерии оценки качества медицинской помощи.....34

Список литературы.....35

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....38

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....39

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....40

Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....43

Приложение В. Информация для пациента.....43

Приложение Г1. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....45

Список сокращений

Анти-NS3, -NS4, -NS5 - Anti-HCV-NS3, Anti-HCV-NS4, Anti-HCV-NS5 - антитела к неструктурным белкам NS3, NS4, NS5, NS4a, NS4b, NS5a, NS5b

Анти-core, Anti-HCV-core IgG - антитела к ядерному белку класса G вируса гепатита С

Анти-HCV IgM —антитела класса IgM к антигенам вируса гепатита С

Анти-HCV Anti- HC V-total - антитела к вирусу гепатита С (суммарные)

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ВГВ - вирус гепатита В

ВГС - вирус гепатита С

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВН - вирусная нагрузка - Viral Load (VL) - количественное содержание нуклеиновой кислоты вируса в 1 мкл крови/плазмы (копий/мкл, МЕ/мкл/МЕ/мл)

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГГТП – гамма-глютамилтрансфераза

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДНК - дезоксирибонуклеаза

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИФА - иммуноферментный анализ

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МЕ - международные единицы

МЗ РФ - Министерство здравоохранения Российской Федерации

МКБ-10 - Международная классификация болезней, травм, и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра

МНО - международное нормализованное отношение

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОАК - общий (клинический) анализ крови

ОАМ - общий (клинический) анализ мочи

ОГС - острый гепатит С

ОРИТ - отделение интенсивной терапии

ПВТ - противовирусная терапия

ППРД - противовирусные препараты прямого действия

ПТИ - протромбиновый индекс

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РКИ - рандомизированное контролируемое исследование

РНК - рибонуклеиновая кислота

РФ - Российская Федерация

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

УЗИ - ультразвуковое исследование

УФО -ультрафиолетовое облучение

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ФЗ - федеральный закон

ХГС - хронический вирусный гепатит С

ХЛИА - хемилюминисцентный иммунный анализ

ЧДД - частота дыхательный движений

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЩФ - щелочная фосфатаза

CD - антигены дифференцировки лейкоцитов человека

HAV - вирус гепатита А

HBV- вирус гепатита В

HCV - вирус гепатита С

IgM, G - иммуноглобулины класса М, G

Th - Т-хелперы

л - литр

мкл -микролитр

мкмоль – микромоль

Термины и определения

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 для обследования больного различных приборов, аппаратов и инструментов.

Исходы заболеваний – медицинские и биологические последствия заболевания.

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.

Клиническая ситуация – случай, требующий регламентации медицинской помощи вне зависимости от заболевания или синдрома.

Лабораторная диагностика – совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специального оборудования.

Медицинское вмешательство – выполняемые медицинским работником по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, исследовательскую, диагностическую, лечебную, реабилитационную направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности.

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)

Острый гепатит С (ОГС) - антропонозное инфекционное заболевание, вызываемое вирусом гепатита С (HCV), с парентеральным, преимущественно гемотрансмиссивным, механизмом передачи. Клинически проявляется симптомами поражения печени (гепатита)

различной степени тяжести. Характеризуется высоко частотой перехода в хроническую форму.

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

Вирус гепатита С (HCV) был открыт в 1989 году [1]. За открытие и изучение этого вируса H.J. Alter (США), M. Houghton (Великобритания) и C.M. Rice (США) в 2020 году были награждены Нобелевской премией. HCV содержит однонитевую РНК и относится к семейству Flaviviridae, представляя в нем третий, самостоятельный род Hepacivirus. Геном HCV кодирует структурные и неструктурные белки. К структурным белкам относятся C-core protein и гликопротеины оболочки E1 и E2, к неструктурным — комплекс белков, имеющих определенную ферментативную активность (NS 2-3— NS-5: NS2. NS3, NS4a, NS4b, NS5a, NS5b). К каждому из структурных и неструктурных белков вируса вырабатываются антитела, которые не обладают вируснейтрализующим свойством. Особенностью HCV является способность к быстрой замене нуклеотидов, что приводит к образованию большого числа генотипов, субтипов и мутантных штаммов [2]. Выделяют 8 генотипов вируса. Генотипы далее подразделяются на подтипы с расхождением нуклеотидных последовательностей более 15%. На сегодняшний день описано более 90 подтвержденных подтипов HCV, и возможно, будет идентифицировано еще больше генотипов и подтипов. Кроме того, у инфицированных пациентов вирус существует в виде набора вирионов, содержащих слегка измененные, но близкородственные геномы, так называемые квазивиды [3]. Такая вариабельность генома вируса приводит к изменениям в строении антигенных детерминант, которые определяют выработку специфических антител, не способных элиминировать вирус из организма и препятствующих созданию эффективной вакцины против гепатита С. До недавнего времени HCV классифицировали на семь различных генотипов, которые отличаются нуклеотидной последовательностью более чем на 30% [4]. Новый - 8 генотип HCV, который образует отличную филогенетическую группу из ранее описанных последовательностей, недавно был идентифицирован у четырех эпидемиологически несвязанных пациентов из Индии [5]. В Российской Федерации (РФ) наиболее распространены 1, 2, 3 генотипы и субтипы 1в и 3а. Прочие генотипы вируса на территории РФ практически не встречаются [6]. Генотипирование HCV (определение генотипа вируса гепатита С (Hepatitis C virus)) с определением генотипа и субтипа вируса обязательно у детей с ХВГС, т.к. имеет не только диагностическое значение (распознавание повторного инфицирования другим

генотипом вируса), но и позволяет определить предикторы ответа на терапию, определить выбор препарата, необходимые дозы и длительность лечения.

HCV, по сравнению с HAV и HBV, малоустойчив во внешней среде, и к действию физических и химических факторов. Он чувствителен к хлороформу, формалину, действию УФО, при температуре 60°С инактивируется через 30 мин., а при кипячении (100°С) - в течение 2 мин [2, 7].

Патогенез. Вирус попадает в организм восприимчивого человека вместе с инфицированной кровью. Непременным условием развития инфекционного процесса является проникновение HCV в гепатоциты, где и происходит его репликация и взаимодействие с иммунной системой. Поражение гепатоцитов обусловлено включением клеточных и гуморальных реакций иммунной системы, направленных в конечном счете на удаление HCV. На элиминацию HCV работают клеточные цитотоксические реакции, опосредованные различными классами клеток-эффекторов. Нарушение баланса продукции цитокинов Th1/Th2 клетками играет важнейшую роль в развитии различных форм HCV- инфекции. Усиленная продукция IL-4 и IL-10 ингибирует функцию Th1, угнетает продукцию IFN-y и IL-2, способствуя хроническому течению болезни [8, 9].

Клетками-мишенями для HCV являются не только гепатоциты, но и иммунокомпетентные клетки периферической крови PBMC/WBC (Peripheral Blood Mononuclear Cells *I* White Blood cells). На сегодняшний день верифицированы два специфичных лимфотропных штамма вируса гепатита С (Ly-HCV и SB-HCV). В случае инфицирования восприимчивого организма одним из этих лимфотропных штаммов, патологический (воспалительный) процесс в печени минимален, так как свой основной «удар» вирус HCV наносит не по клеткам печени гепатоцитам, а по иммунным клеткам периферической крови PBMC/WBC со всеми вытекающими неблагоприятными клиническими последствиями (аутоиммунными, лимфопролиферативными и проч.) [10].

HCV способен подавлять активацию CD4+, нарушая взаимодействие антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов. Возможность репликации вируса в иммунопривилегированных местах (клетках иммунной системы, тканях головного мозга) делает его недоступным для цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ). Гуморальный ответ при ВГС выражен слабее.

Кроме прямого цитопатического действия, ведущими механизмами повреждения печени являются иммунный цитолиз, апоптоз, а также аутоиммунный механизм, с которым связана высокая частота внепеченочных проявлений при HCV-инфекции (васкулит, гломерулонефрит, периферическая нейропатия, узелковый периартериит,

артриты, синдром Шегрена). В генезе этих заболеваний лежат иммуноклеточные и иммунокомплексные процессы. Поэтому HCV-инфекцию возможно рассматривать как мультисистемное заболевание. Однако, в детском возрасте при ВГС полиорганность поражения практически не прослеживается [2, 10, 11].

При внутриутробном инфицировании в первые 12 недель (главным образом 15-75 дней) при высокой вирусной нагрузке (ВН), при наличии патологии фетоплацентарного комплекса (хроническая внутриутробная гипоксия плода, задержка внутриутробного развития, плацентит) возможно прерывание беременности в ранние сроки. При продолжающейся инфекции у матери при высокой ВН в сроки от 75 до 180 дней внутриутробного периода плода возможно развитие ранних фетопатий, приводящих к позднему прерыванию беременности или аномалиям развития печени и желчевыводящих путей. При продолжающейся инфекции у матери при высокой ВН в сроки более 180 дней внутриутробного периода плода возможно развитие фетального HCV-гепатита или, что наблюдается крайне редко при отсутствии коморбидной патологии фетального HCV-цирроза печени [2, 11].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Источником инфекции являются лица, инфицированные HCV и находящихся в инкубационном периоде (14-180 дней), больные бессимптомной острой или хронической формой ВГС. Механизм инфицирования - парентеральный, гемоконтактный, который реализуется естественными и искусственными путями передачи возбудителя [2, 7, 12].

Среди естественных путей передачи ведущее значение (более 95% случаев) в детском возрасте имеет вертикальный - с трансплацентарным, интранатальным и постнатальным инфицированием ребенка от матери, а также горизонтальный - который в ряде случаев встречается у подростков при сексуальном контакте [2, 7, 11, 12]. Артифициальный (гемоконтактный) путь инфицирования, при котором ХВГС развивается как инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи (ИСМП) посттрансфузионный, катетер-ассоциированный, постинъекционный и ассоциированный с другими инвазивными вмешательствами - может быть реализован у детей любого возраста.

К основным медицинским манипуляциям, при которых возможно инфицирование HCV, относятся переливание крови или ее компонентов, пересадка органов или тканей, процедуры гемодиализа (высокий риск), а также различные парентеральные вмешательства [13]. В странах Западной Европы, США на долю ВГС приходится 75-95%

посттрансфузионных гепатитов. Среди больных, получавших в комплексном лечении инфузии крови, наиболее высокая инфицированность HCV регистрируется у больных гемофилией - в 45-80% [14]. Группой риска являются и дети с онкогематологическими болезнями. Однако, в настоящее время, после введения в службах переливания крови рутинного скрининга на наличие HCV инфекции, частота данного пути передачи инфекции резко снизилась и не превышает 2-3% [15, 16].

У подростков эпидемиологическое значение могут иметь искусственные пути передачи возбудителя, которые реализуются при проведении немедицинских и медицинских манипуляций, сопровождающихся повреждением кожи или слизистых оболочек, а также манипуляций, связанных с риском их повреждения. К немедицинским манипуляциям относят: инъекционное введение наркотических средств (наибольший риск), парамедицинские вмешательства - нанесение татуировок, пирсинга, проведение косметических, маникюрных, педикюрных и других процедур с использованием, контаминированных HCV инструментов, а иногда особые ритуальные обряды у отдельных этносов. Кроме того, подростки подвергаются риску заражения в результате незащищённой сексуальной практики, особенно среди мужчин-гомосексуалистов [2, 11, 12].

Большое внимание исследователей направлено на изучение реализации естественных путей передачи HCV. Основным фактором передачи возбудителя является кровь или ее компоненты, в меньшей степени - другие биологические жидкости человека (сперма, вагинальный секрет, слезная жидкость, слюна и др.). Установлено, что инфицирующая доза HCV на 2-3 порядка выше, чем при ВГВ; соответственно, вероятность инфицирования при контакте ниже. Однако большинство авторов указывают на возможность инфицирования ВГС при гетеро- и гомосексуальных половых контактах - риск заражения среди постоянных гетеросексуальных партнеров, один из которых болен ХВГС, составляет 1,5% (при отсутствии других факторов риска) [2, 6, 7, 11, 12]. Однако, в детском возрасте эти пути практически не имеют значения. Указанные эпидемиологические факторы необходимо учитывать при оценке эпидемиологической ситуации по HCV-инфекции в семье, особенно в случаях инфицирования матери, ухаживающей за ребенком [17].

К настоящему времени накоплено достаточно информации и о передаче HCV при бытовом общении в семье - скрытое гемоконтактное инфицирование через микротравмы наружных покровов. По данным ВОЗ, вероятность инфицирования в семье может достигать 7% [14].

Передача вируса от инфицированной матери к ребенку возможна во время беременности и родов (риск 1-5%). Вероятность инфицирования новорожденного значительно возрастает при высоких концентрациях HCV в сыворотке крови матери (7-12%), а также при наличии у нее ВИЧ-инфекции (14-16%) [11, 12, 18]. Частота передачи HCV увеличивается при увеличении продолжительности родов, использовании амниоцентеза, или при мониторинговом заборе крови из кожи головы плода и длительном безводном периоде. Исследования последних лет показали, что грудное вскармливание не влияет на частоту инфицирования детей [19, 20, 21, 58, 59].

В России заболеваемость ОГС у детей низкая и составляет 0,18 случаев на 100 тыс. детского населения, а в структуре всех острых гепатитов доля детей, больных острым ВГС, не превышает 1-2%. Однако обращает на себя внимание негативная тенденция в отношении заболеваемость ОГС - с 2021 отмечается ее прогрессивный рост: 853 случая (в т.ч. 30 у детей) в 2021, 1094 (53) в 2022, 1391 (39) в 2023, 1451 (53) в 2024. Т. о. за 4 года показатель вырос практически в два раза [23]. Значительную долю (25-30%) заболевших составляют подростки в возрасте старше 14 лет, что, вероятно, связано поведением высокого риска в этой когорте детей.

В 90-95% случаев заболевание в раннем детском возрасте протекает в безжелтушной, субклинической и инаппарантной формах с высокой частотой хронизации – по данным разных авторов от 40-56% до 81% и более [2, 18-20].

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

B17.1 - Острый гепатит С.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая классификация «Острого гепатита С»

По клинической картине [7, 25-31]:

Типичная (манифестная):

- желтушная;
- безжелтушная;

Атипичная:

субклиническая;

инаппарантная;

По степени тяжести [7, 25-31]:

Легкая;

Средняя;

Тяжелая;

По длительности течения [7, 25-31]:

Острое - до 3 мес.;

Острое затяжное (прогредиентное) - 3-6 мес.;

Желтушная форма характеризуется наличием интоксикации, диспептических нарушений, цитолиза, повышением билирубина за счет прямой фракции, гепатомегалией. Возможно нарушение белково-синтетической функции печени с соответствующей диспротеинемией и снижением протромбинового индекса. Степень выраженности симптомов и лабораторных отклонений вариабельна и коррелирует со степенью тяжести заболевания.

Безжелтушная форма характеризуется симптомами интоксикации, диспептическими расстройствами. Увеличение печени может быть минимальным, но и гепатомегалия, и гиперферментемия - обязательные симптомы данной формы. Заболевание, как правило, протекает в легкой форме, но носит затяжной, прогредиентный характер.

Бессимптомные формы диагностируются при проведении иммунобиохимических исследований в очагах, плановых обследованиях отдельных категорий граждан (доноров, медицинского персонала, работников общественного питания, военнослужащих и других). У больных с субклинической формой выявляется умеренная гиперферментемия. Наблюдается гепатомегалия. При инаппарантной форме клинико-биохимические симптомы отсутствуют. Подтверждением диагноза служат серологические маркеры репликативной активности вируса [7, 25-31].

Критериями оценки тяжести заболевания являются как клинические (выраженность интоксикации, желтухи, гепатомегалии), так и лабораторные отклонения (уровни печеночных трансаминаз, билирубина, нарушение белково-синтетической функции печени) [7, 25-31]. Критерии тяжести подробно описаны в **Приложении А3.**

Примеры формулировки диагноза:

Предварительный диагноз (впервые выявленное заболевание - случай подозрительный на ОГС/вероятный случай ОГС): Острый вирусный гепатит С, типичная желтушная форма средней тяжести?

Клинический диагноз (подтвержденный случай ОГС): **B17.1** Острый вирусный гепатит С (anti-HCV суммарные положительно; РНК HCV положительно), вызванный вирусом генотипа 1а, типичная желтушная форма средней степени тяжести.

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

Инкубационный период составляет от 3 недель до 4 месяцев, в среднем 2-3 месяца. Длительность его зависит от пути проникновения вируса, дозы инфекта и возраста заболевшего. При массивных гемотрансфузиях он сокращается [7, 25-31].

Выделяют следующие периоды заболевания:

Продромальный (преджелтушный) период - 4-7 суток, у отдельных больных до 3-х недель. Однако, в 80-90% случаев при ОГС желтуха не возникает. Заболевание характеризуется постепенным началом болезни. Основными симптомами и синдромами данного периода являются:

интоксикационный (гриппоподобный)

астеновегетативный

катаральный

диспептический

смешанный (диспептический ^катаральный)

артралгический

Однако все симптомы могут быть слабо выражены. У детей чаще всего регистрируется астеновегетативный и диспептический синдромы. При диспептическом синдроме отмечается снижение аппетита до полного отсутствия, дискомфорт в правом подреберье, ноющие боли в животе, тошнота, возможны 1-2-х кратная рвоты [7, 25, 28-31].

Период паренхиматозного гепатита (желтушный). При появлении желтухи симптомы интоксикации сохраняются или усиливаются. Клинические проявления часто ограничиваются вялостью, слабостью, снижением аппетита, появлением тяжести и неприятных ощущений в правом подреберье. Ведущие клинические симптомы и синдромы этого периода:

интоксикация

желтушность кожи и слизистых

гепатомегалия

спленомегалия

холурия

ахолия кала

Ведущие лабораторные синдромы:

синдром цитолиза (повышение АЛТ. АСТ, ЛДГ)

желтуха (гипербилирубинемия за счет прямой фракции, выявление желчных пигментов, уробилина в моче, исчезновение стеркобилина и стеркобилиногена в кале)

синдром холестаза (гипербилирубинемия за счет прямой фракции, повышение уровня ГГТП, ЩФ)

синдром мезенхимального воспаления (ускорение СОЭ, повышение общего белка, у-глобулинов, белков острой фазы)

синдром печеночно-клеточной недостаточности (снижение альбумина, общего белка, протромбина, фибриногена, факторов свертывания)

Завершение данного периода ассоциируется с уменьшением ведущих клинических и лабораторных симптомов и синдромов [7, 25, 28-31].

Период реконвалесценции - длительность периода от 3 до 6 месяцев. В этот период происходит полное исчезновение клинических симптомов заболевания, восстановление функциональной активности и морфологической структуры печени [7].

В 90-95% случаев заболевание в раннем детском возрасте протекает в безжелтушной, субклинической и инаппарантной формах. Затяжной процесс может возникать в любом периоде заболевания. Отмечается высокая частота хронизации HCV-инфекции от 40 до 81%. У взрослых частота перехода в хроническую ВГС-инфекцию, аналогична детям, составляет 50-85% [7, 25-31].

Вероятность спонтанного выздоровления

У пациентов с манифестной формой ОГС вероятность спонтанного выздоровления выше, чем у пациентов с бессимптомной формой [32, 35, 37, 38]. Считается, что развитие симптомов отражает более устойчивый иммунный ответ, направленный на вирус, что приводит к быстрому снижению РНК HCV и увеличивает вероятность элиминации [33, 34, 36, 39].

Степень тяжести ОГС зависит от выраженности и длительности сохранения синдромов и симптомов заболевания [7. 25-31].

Осложнения

Острая печеночная недостаточность при ОГС встречается очень редко, менее 1%. Однако, на этапе предварительного диагноза нельзя упускать из виду это грозное состояние.

ВГС редко является самостоятельной причиной развития острой печеной недостаточности. Часто наличие ко-инфекции/суперинфекции с гепатитом В может приводить к данному осложнению [40].

Острая печеночная недостаточность - это тяжелое острое поражение печени с энцефалопатией и нарушением белково-синтетической функции печени (МНО >1,5) у пациента без цирроза или предшествующего заболевания печени, а также у пациентов с ранее недиагностированным заболеванием печени, при условии, что заболевание было распознано в течение <26 недель [7, 25,27,31].

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

Диагноз устанавливается на основании патогномоничных данных:

Анамнестических - перинатальный контакт с матерью, инфицированной HCV, гемотрансфузии, парентеральные вмешательства (в том числе хирургическое лечение, стоматологическое лечение, татуировки, пирсинг, маникюр с использованием нестерильного инструментария, употребление инъекционных наркотиков), контакт с кровью инфицированного HCV человека (в т.ч. бытовой - пользование общей бритвой, маникюрным инструментом и пр.), незащищенный половой акт и т.п. за недели - 6 месяцев до появления симптомов заболевания;

Физикального обследования - желтушность кожи и склер, изменение окраски кала и мочи, дискомфорт и/или болезненность в правом подреберье; гепатомегалия при пальпации

Лабораторных исследований - повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), билирубина за счет прямой фракции;

Окончательный диагноз ОГС устанавливается на основании обнаружения РНК HCV в крови пациента, вне зависимости от наличия или отсутствия характерного симптомокомплекса и/или отклонений в результатах лабораторного обследования, т.к. помимо клинически манифестных форм возможно и латентное течение заболевания. Критерием дифференциальной диагностики острого и хронического гепатита является длительность течения заболевания. При течении заболевания менее 6 месяцев диагноз формулируется как острый гепатит С.

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на вирусный гепатит тщательный сбор жалоб и анамнеза болезни с целью оценки состояния больного, определения плана обследования и лечения, и постановки предварительного диагноза [7, 25, 28-31, 42-43].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарий: при сборе жалоб и анамнеза рекомендовано тщательно расспрашивать пациента о характере начала болезни, наличии или отсутствии жалоб на повышение температуры, слабость, снижение аппетита, сонливость и т.п. для выявления первичных симптомов продромального периода. Целенаправленно уточняют сроки появления желтушности кожи, склер, изменения окраски мочи и кала (если таковые имеются) [7, 25, 28-31,42-43].

- Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на гепатит С при опросе выяснять данные эпидемиологического анамнеза с целью выявления факторов риска инфицирования вирусом гепатита С [7, 25, 28–31, 42-43].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарий: При опросе следует обращать внимание на выяснение данных эпидемиологического анамнеза. Факт эпидемиологического контакта (перинатального, полового, бытового) с человеком, инфицированным HCV, а также наличие парентерального анамнеза (операции, гемотрансфузии, инъекции) являются опорными признаками при диагностике ВГС. Для эпидемиологического анамнеза ОГС необходимы сведения о трансфузиях, оперативных вмешательствах, инъекциях, инструментальном обследовании, стоматологическом лечении и других медицинских манипуляциях за последние 6 месяцев до заболевания, а также данные о половых и бытовых контактах с больными острыми и хроническими формами ВГС, незащищенных половых контактах, употреблении инъекционных наркотиков. Для детей раннего возраста первостепенное значение имеют сведения о наличии инфекции у матери [7, 25, 28–31, 42-43].

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется у всех пациентов при внешнем осмотре оценить общее состояние и самочувствие пациента, цвет кожного покрова, слизистой полости рта и склер, с целью выявления симптомов, характерных для продромального периода, а также указывающих на вовлечение в патологический процесс печени [7, 25, 28-31, 42-43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется при осмотре всех пациентов с целью оценки степени повреждения печени и тяжести заболевания - визуальная и мануальная оценка состояния живота и органов брюшной полости: оценивают размеры живота, его форму, участие в акте дыхания, пальпируют и определяют границы печени и селезенки. С помощью перкуссии (А01.15.004 Перкуссия при заболеваниях печени и желчевыводящих путей) определяют наличие или отсутствие выпота в брюшной полости (при тяжелой форме возможно развитие асцита), проверяют перитонеальные симптомы, оценивают перистальтику [7, 25, 28-31, 42-43].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарии: Гепатомегалия может быть выражена слабо или быть единственным клиническим признаком при безжелтушной форме ОГС. При типичной форме, увеличение размеров печени и ее плотности максимальны в желтушный период. Чем меньше ребенок, тем чаще регистрируется спленомегалия. Степень выраженности гепатомегалии и спленомегалии коррелируют со степенью тяжести болезни. Уменьшение размеров печени (по сравнению с нормальными) может быть прогностически опасным признаком, свидетельствующем о злокачественном течении процесса.

- Рекомендуется оценить окраску мочи и кала у всех обследуемых детей с целью своевременного выявления холестаза [7, 25, 28-31, 42-43].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарии: У детей потемнение мочи и «пятнистый», а затем ахоличный (светло серый) стул появляются за 2-3 дня до начала желтухи. При легких вариантах болезнь может начинаться сразу с потемнения мочи и желтухи. Появление «пестрого» кала после обесцвеченного указывает на восстановление желчеотделения и соответствует кризису болезни, далее отмечается обратное развитие всех симптомов [7, 25, 28-31, 42-43].

- Рекомендуется оценить состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем - проводят измерение частоты сердцебиения, исследование пульса, измерение артериального давления на периферических артериях, измерение частоты дыхания у

всех обследуемых детей для своевременного выявления поражения сердечно-сосудистой системы [7, 25, 28-31,42-43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: Нередко в процесс вовлекаются сердечно-сосудистая, нервная, мочевыделительная и другие системы, но эти изменения никогда не являются ведущими.

- Рекомендуется пациентам с тяжелым течением заболевания определение признаков декомпенсации функции печени: появление симптомов энцефалопатии, появление периферических отеков, геморрагического синдрома - для своевременной диагностики печеночной недостаточности [7, 25, 28-31, 42-43].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется пациентам с тяжелым течением ОГС, при наличии признаков острой печеночной недостаточности (развитии энцефалопатии, отечного синдрома, геморрагического синдрома) оценка степени нарушения сознания и комы по шкале Глазго для своевременного перевода и дальнейшего оказания специализированной помощи в условиях ОРИТ [7, 25, 28-31, 42-43].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарии: Критерии оценки степени нарушения сознания и комы по шкале Глазго представлены в **Приложении А3.**

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Лабораторные методы исследования с исследованием биохимических и гематологических показателей позволяют диагностировать острую фазу заболевания и степень тяжести; этиологическая верификация гепатита осуществляется только серологическими и молекулярно-генетическими методами.

Диагноз ОГС подтверждается только при выявлении в сыворотке (плазме) крови РНК ВГС или core Ag ВГС с учетом данных эпидемиологического анамнеза и результатов клинико-лабораторных исследований (определение активности аланинаминотрансферазы в крови, концентрация билирубина (исследование уровня общего билирубина в крови и/или исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови), определение размеров печени и других), п. 721 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...") (Зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 N62500).

На этапе постановки диагноза

- Рекомендуется всем пациентам выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого для оценки тяжести состояния - степени выраженности воспалительных изменений, исключения анемии, тромбоцитопении. [7, 25, 28-31, 42-43, 48].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарии: В периферической крови при легкой и средней степени тяжести ОГС выявляется лейкопения или тенденция к ней, лимфоцитоз, а при тяжелой степени тяжести лейкопения сменяется лейкоцитозом со сдвигом влево, регистрируется замедленная СОЭ, тромбоцитопения, возможно развитие анемии.

- Рекомендуется всем пациентам выполнение общего (клинического) анализа мочи для оценки нарушения билирубинового обмена и вовлеченности мочевыделительной системы в патологический процесс [7, 25, 28-31, 42-43, 48].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарии: Повышение в моче уровней уробилина и желчных пигментов характерны для начала желтушного периода гепатита и указывают на первые признаки нарушения пигментного обмена и внутрипеченочного холестаза.

- Рекомендуется всем пациентам определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови с целью оценки степени повреждения печени и тяжести заболевания [7, 25, 28-31, 42-43, 48].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: Выявление повышенного уровня АЛТ и АСТ в сыворотке указывает на цитолиз гепатоцитов и с высокой степенью вероятности подтверждает диагноз острого гепатита. Характерно превалирование АЛТ над АСТ.

- Рекомендуется всем пациентам исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови с целью оценки степени нарушения метаболизма билирубина и соответствия тяжести заболевания [7, 25, 28-31, 42-43].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарии: Признаками нарушения пигментного обмена и внутрипеченочного холестаза являются нарастание уровней общего билирубина в сыворотке крови с преобладанием прямой фракции, ЩФ, ГГТП и холестерина.

- Рекомендуется всем пациентам определение активности щелочной фосфатазы в крови с целью оценки степени холестаза и тяжести заболевания [7, 25, 28-31, 42-43, 48].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется всем пациентам определение активности гамма- глютамилтрансферазы в крови с целью оценки степени холестаза и тяжести заболевания [1-6, 8, 10, 48].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: Признаками нарушения пигментного обмена и внутрипеченочного холестаза являются нарастание уровней общего билирубина с преобладанием прямой фракции в сыворотке крови, ЩФ, ГГТП и холестерина.

- Рекомендуется всем пациентам исследование уровня общего белка и уровня альбумина в крови с целью оценки белково-синтетической печени [7, 25, 28-31, 42-43].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется всем пациентам исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) для оценки степени тяжести заболевания и с целью раннего выявления признаков острой печеночной недостаточности [7, 25, 28-31, 42-43, 48].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: Данные протеинограммы и коагулограммы необходимы для оценки степени тяжести заболевания. Снижение уровня общего белка, альбумина, фибриногена и протромбинового индекса (ПТИ) - указывает на нарушение

белково-синтетической функции печени (признаки гепатоцеллюлярной недостаточности) и возможность развития ДВС-синдрома, который сопровождается фазовыми изменениями в свертывающей системы крови [7, 25, 28-31, 42-43].

- Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ОГС с целью уточнения диагноза проведение серологических исследований методом ИФА или ХЛИА - Определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови [14].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, с целью подтверждения этиологии гепатита всем пациентам с подозрением на ОГС, независимо от наличия или отсутствия антител к HCV. При положительном результате качественного теста - определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование [44-46].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

  Комментарии: У пациентов с ОГС на ранних стадиях может определяться РНК ВГС в отсутствии антител. Данная клиническая ситуация характерна для острого течения, т. к. виремия может определяться уже спустя 14 дней после заражения, тогда как антитела, как правило значительно позже [64-66].

  Важной особенностью течения HCV-инфекции у детей первых 3-х лет жизни является достаточно высокий процент спонтанного клиренса вируса (35-45%). Однако в большей мере это относится к посттрансфузионному ВГС. При перинатальном гепатите частота спонтанного клиренса вируса, по данным различных авторов, составляет 2,4-18%, и единичные исследования указывают на более высокие цифры - до 50%. [11, 18-20, 47].

  Лишь выявление специфических маркеров HCV является абсолютным этиологическим подтверждением диагноза ВГС. РНК HCV - показатель репликации вируса, она может быть обнаружена в инкубационный, желтушный периоды, а также в более поздние сроки заболевания. РНК начинает обнаруживаться в крови в среднем через месяц после инфицирования и является первым диагностическим маркером ВГС, Исследование на РНК ВГС позволяет

проводить раннюю диагностику ОГС и выявлять скрытые (латентные) формы. При затяжном течении гепатита целесообразно определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование, для оценки динамики вирусной активности и прогнозирования исхода заболевания.

- Рекомендуется пациентам с тяжелым течением заболевания определение основных групп по системе АВО, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) для своевременного проведения гемотрансфузии в случае развития геморрагического синдрома [7, 25, 28-31, 42-43].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарии: проводится у пациентов с тяжелыми и фульминантными формами течения гепатита.

<u>На этапе патогенетической и симптоматической терапии</u>

- Рекомендуется всем пациентам с ОГС при стационарном лечении динамический контроль показателей общего (клинического) анализа крови развернутого с целью выявления осложнений и сопутствующей патологии [1-6, 8-10, 48, 65].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: Позволяет оценить степень выраженности воспалительного процесса (по уровню лейкоцитов, лейкоцитарной формуле и СОЭ) и оценить риск развития кровотечений (по уровню тромбоцитов). Выполняется с периодичностью 1 раз в 7-14 дней. При наличии клинических показаний - частота выполнения на усмотрение лечащего врача.

- Рекомендуется пациентам с повышенной активностью АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтрансферазы, повышением уровня билирубина, и отклонениями в других показателях анализа крови биохимического общетерапевтического на этапе диагностики и лечения заболевания, динамический контроль показателей, с целью своевременного выявления тяжелого и осложненного течения заболевания [7, 25, 28-31, 42-43].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: выполняется в среднем с периодичностью 1 раз в 7-14 дней. При наличии клинических показаний - частота выполнения анализа крови биохимического общетерапевтического на усмотрение лечащего врача.

- Пациентам, имеющим отклонения в показателях коагулограммы (ориентировочного исследования гемостаза), общего белка и альбумина на этапе постановки диагноза и лечения, а также пациентам с клиническими признаками снижения белково-синтетической функции печени (отёки, геморрагический синдром) рекомендуется динамический контроль этих показателей [7, 25, 28-31, 42-43].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: выполняется с периодичностью 1 раз в 7-14 дней. При наличии клинических показаний - частота выполнения на усмотрение лечащего врача [7, 25, 28-31, 42-43].

  Скрининговое обследование на гепатит С:

  Ввиду возможного латентного и инаппарантного течения HCV-инфекции, и социальной значимости заболевания, целесообразно проведение скринингового обследования по ВГС. Лица со стертым течением заболевания представляют эпидемическую угрозу для населения, являясь недиагностированным источником инфекции. Безусловно, большинство таких пациентов более вероятно имеют хроническое течение заболевания, одна возможна диагностики и острого периода заболевания.

- Рекомендуется с целью исключения инфицирования HCV определение суммарных антител классов M и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови следующим группам населения:

  1) Дети в возрасте до 12 месяцев, рожденные от матерей, инфицированных HCV (в возрасте ≥ 2 мес., 6 (при отсутствии РНК HCV в возрасте 2 месяца) и 12 месяцев) [44, 47, 48, 68]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  2) Дети любого возраста из семейного очага по ВГС [41, 42, 55].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Дети, имеющие заболевание печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования) [11, 12, 14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Лица, относящиеся к группам риска по заражению ВГС (подростки: со склонностью к бродяжничеству; потребители инъекционных наркотиков; с ранним началом половой жизни; имеющие татуировки) [2, 20, 55, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

3) Дети с иммунодефицитом (пациенты с онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты на лечении иммунодепрессантами и др.) [11, 41, 42].
4) Лица, находящиеся в закрытых учреждениях (дома ребенка, пенитенциарные

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: Обследование детей из перинатального контакта по вирусному гепатиту С следует проводить в возрасте старше 2 мес. Необходимо определение РНК вируса гепатита С в крови методом ПЦР, качественное исследование. При отсутствии РНК HCV в крови ребенка, наблюдение проводится до 18 месяцев с обследованиями 1 раз в 6 месяцев. В случае стойко отрицательных результатов ПЦР и отсутствии anti-HCV в ИФА крови ребенок снимается с учета, как здоровый. В том случае, если ИФА крови anti-HCV отрицательно уже к возрасту 12 мес., допустимо снятие с учета в этом возрасте. Проведение ИФА крови anti-HCV (Определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови) целесообразно в возрасте 12 и 18 месяцев для решения о снятии с учета по перинатальному контакту. ПЦР крови HCV РНК (определение РНК вируса гепатита С в крови методом ПЦР, качественное исследование) — в возрасте 2 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев. При обнаружении РНК HCV в крови ребенка в возрасте младше 6 месяцев выставляется диагноз «Острый вирусный гепатит С», в возрасте старше 6 месяцев - «Хронический вирусный гепатит С». В случае инфицирования и подтверждения диагноза (ОГС или ХГС) диспансерное наблюдение проводится аналогично старшим возрастным группам.

У пациентов с иммунодефицитом возможно отсутствие иммунного ответа на инфицирование HCV, вследствие чего антитела к HCV могут отсутствовать. Пациентам из этой группы необходимо помимо определения антител, проводить ПЦР крови HCV РНК (определение РНК вируса гепатита С в крови методом ПЦР, качественное исследование).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется всем пациентам на этапе постановки диагноза проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (комплексного) и забрюшинного пространства для характеристики состояния печени, селезенки, исключения сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта [7, 25, 28-31, 42-43].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарий: характерна гепатомегалия без изменения структуры печени, возможна спленомегалия. При наличии выраженных изменений при первичном исследовании, по клиническим показаниям возможно повторное проведение исследования для оценки динамики заболевания [7, 25, 28].

- Рекомендуется в диагностически неясных случаях, при длительном сохранении гипербилирубинемии или синдрома холестаза, проведение магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости или компьютерной томографии органов брюшной полости в целях дифференциальной диагностики [1-6, 30, 47].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендуется пациентам с тяжелым течением ОГС при наличии неотложных состояний, осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный для определений показаний к переводу в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [25, 31, 42, 43].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется пациентам с тяжелым течением ОГС при подозрении на развитие энцефалопатии прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный для коррекции терапии [25, 31, 42, 43].

  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

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы:

- вариант начального периода заболевания;
- тяжесть заболевания;
- клиническая форма болезни;
- возраст больного;
- наличие и характер осложнений;
- доступность и возможность выполнения лечения в соответствии с необходимым видом и условиями оказания медицинской помощи.

Объем лекарственной терапии коррелирует со степенью тяжести заболевания: при легком течении ограничивается базисной терапией с достаточным уровнем гидратации больного и нутритивной поддержкой. По мере возрастания степени тяжести расширяется и спектр назначаемых препаратов. Необходимо избегать неоправданного назначения лекарственных средств ввиду потенциальных рисков лекарственно-индуцированного повреждения печени.

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Базисная терапия:

- Рекомендуется пациентам со средней и тяжелой степенью тяжести назначение охранительного режима [7, 27, 31, 49, 50].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: В период разгара заболевания необходимо назначение постельного режима, а больным с тяжелым, злокачественным течением заболевания строгого постельного режима. В периоды угасания желтухи и реконвалесценции пациенты переходят на палатный режим.

- Рекомендуется всем пациентам назначение варианта диеты с механическим и химическим щажением. Категорически запрещается алкоголь [7, 27, 31, 49, 50].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.1.2 Этиотропная терапия

Большинство пациентов не нуждаются в назначении этиотропной терапии. Рациональных подходом является наблюдение в течение 6 мес., с безотлагательным назначением противовирусной терапии при подтверждении формирования ХГС. Назначение ПВТ при ОГС возможно по жизненным показаниям в случае жизнеугрожающих состояний при тяжелом течении ОГС. В отношении взрослой популяции основной мотивацией для инициации этиотропной терапии ОГС является поведение высокого риска, сопровождающееся риском распространения инфекции. В случае такой ситуации у пациента детского возраста целесообразно использовать аналогичный подход. Исследований, посвященных противовирусной терапии ОГС у детей нет. Ввиду отсутствия альтернатив, могут быть экстраполированы подходы по терапии взрослых больных с ОГС. Для этиотропной терапии ОГС возможно применение ПППД, используемых при терапии ХГС по аналогичным схемам [67-69].

3.1.3 Патогенетическая терапия

- Рекомендуется проведение дезинтоксикационной терапии в пероральном и/или инфузионном режиме по клиническим показаниям с учетом степени тяжести заболевания для купирования синдрома интоксикации. Выбор препаратов и объем данной терапии зависит от степени тяжести заболевания [7, 27, 31, 42, 49, 50].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: Легкое течение - пероральная дезинтоксикация. Средняя степень тяжести - инфузионная терапия с использованием растворов, влияющих на водно-электролитный баланс, углеводов: растворы электролитов, электролиты в комбинации с углеводами, углеводы (АТХ V06DC) (с учетом возраста детей, показаний и противопоказаний). Парентеральное введение жидкости проводят исходя из расчета физиологической потребности, текущих патологических потерь и имеющегося дефицита жидкости.

- Рекомендуется всем пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания назначение с целью более быстрого восстановления функции печени, улучшения тканевого обмена, стабилизации клеточных мембран назначение препаратов для лечения заболеваний печени (Глицирризиновая кислота+Фосфолипиды**, фосфолипиды) [25, 27-30, 50, 51, 53 60, 62].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: Препараты назначаются с учетом возрастных ограничений в соответствии с Инструкциями по применению лекарственных препаратов. Начинать терапию можно с внутривенных форм с последующим переводом на пероральные.

- Рекомендуется больным ОГС в случае формирования холестаза проведение терапии, направленной на нормализацию функции желчеобразования и желчевыведения с использованием препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (#урсодезоксихолевая кислота** из расчета 10 мг/кг массы тела однократно в сутки один раз вечером, курсом 15-30 дней [25, 27-30, 50, 53].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется в случае тяжелого течения заболевания с формированием печеночной недостаточности, фульминантного течения ОГС назначение глюкокортикоидов. Длительность терапии определяется индивидуально, по клиническим показаниям [31, 42, 50-52].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: назначение глюкокортикоидов необходимо пациентам с любыми проявления фульминантной формы ОГС (прекома, кома, признаки массивного некроза печени), с тяжелыми формами гепатита с признаками острой печеночной недостаточности, а также тяжелыми формами без признаков печеночной прекомы - комы, но с выраженными проявлениями интоксикации и их прогрессированием, несмотря на проводимую активную инфузионную терапию с целью подавления иммунопатологических, воспалительных реакций и предотвращения отека-набухания головного мозга. Препаратом выбора является преднизолон** в дозировке, соответствующей инструкции с учетом возрастных противопоказаний [31, 42, 50-51].

- Рекомендовано при тяжелом течении ОГС с формированием печеночной недостаточности со снижением белково-синтетической функции печени и уровня альбуминов сыворотки с заместительной целью назначение 10% раствора альбумина человека**, направленное на поддержание объема циркулирующей крови. При развитии печеночной недостаточности – терапия по протоколам ОРИТ [25, 31, 42, 50, 51].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется больным с желтушной формой ОГС проведение терапии, направленной на нормализацию функции ЖКТ - (профилактика запоров), для опорожнения кишечника в соответствии с возрастной физиологической нормой [25, 27-30, 52]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: При лечении больных с ОГС необходимо следить за регулярным опорожнением кишечника в соответствии с физиологической нормой. С этой целью используются слабительные средства (лактулоза**).

- Рекомендуется пациентам с симптомами ферментативной недостаточности поджелудочной железы назначение полиферментных препаратов (в т. ч. содержащих липазу, протеазу) (АТХ А09АА) с целью нормализации пищеварения [25, 27-30, 52].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- Рекомендуется при развитии асцита и/или периферических отеков применение диуретиков с целью купирования отечного синдрома [25, 27-30,52].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: в случае развития напряженного асцита рекомендуется проведение парацентеза с регулируемым удалением перитонеального транссудата (лапароцентеза).

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 пациентов с ОГС специализированные реабилитационные мероприятия не разработаны.

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

5.1 Профилактика

Специфическая профилактика вирусного гепатита С в настоящее время не разработана.

Неспецифическая профилактика

Профилактика гепатита С осуществляется в соответствии с Санитарными правилами и нормами СанПин 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N4).

- Рекомендуется активное выявление источников инфекции (обследование лиц, подверженных повышенному риску инфицирования и/или имеющие особую эпидемиологическую значимость) [6] (см. Скрининг в разделе Диагностика).

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

- Рекомендуется профилактика искусственных путей передачи HCV-инфекции (переливание крови и ее компонентов только по жизненным показаниям, обоснованность инвазивных методов обследования, использовании одноразового инструментария, строгое соблюдение режимов обработки медицинского инструментария и оборудования, использование защитных средств медработниками) [6].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

- Рекомендуется с целью профилактики перинатальной передачи HCV женщинам репродуктивного возраста с ХВГС проведение ПВТ, направленной на полную эрадикацию возбудителя на этапе планирования беременности [14].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется сохранить естественное вскармливание новорожденным и детям раннего возраста, рожденным женщинами, инфицированными ВГС, т.к. отказ от него не является способом профилактики инфицирования [19, 20, 21, 58, 59].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

  Комментарии: Многочисленные исследования показали, что грудное вскармливание не является фактором риска инфицирования и не повышает вероятность заражения младенца от матери [19, 20, 21, 58, 59].

5.2. Диспансерное наблюдение

Все переболевшие ОГС подлежат обязательному диспансерному наблюдению у врача-инфекциониста (врача-педиатра, врача-гастроэнтеролога) в медицинской организации по месту жительства или в территориальном гепатологическом (специализированном) центре.

- Рекомендовано всем больным ОГС диспансерное наблюдение - клинический осмотр и лабораторное обследование с обязательным определением РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, через 6 месяцев после выявления заболевания. При этом в случае выявления РНК вируса гепатита С данные лица считаются больными ХВГС. В случае если через 6 месяцев РНК вируса гепатита С не выявляется, данные лица считаются реконвалесцентами ОГС и подлежат динамическому наблюдению в течение 2 лет и обследованию с определением РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, не реже одного раза в 6 месяцев [7, 25, 28-31, 42-44, 47, 48, 54].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется всем пациентам выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарной формулой) для оценки тяжести состояния - степени выраженности воспалительных

изменений, исключения анемии, тромбоцитопении через 1 месяц выписки из стационара, а при обнаружении отклонений – повторно в динамике. Кратность и сроки повторных обследований зависят от тяжести и специфики отклонений и определяются лечащим врачом [7, 25, 28-31, 42-43, 48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется пациентам с повышенной активностью АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтрансферазы, уровня билирубина, и отклонениями в других показателях анализа крови биохимического общетерапевтического на момент выписки из стационара динамический контроль показателей, через 1 месяц после выписки, а при обнаружении отклонений – повторно через 1-3 месяца с целью оценки восстановления печени [7, 25, 28-31, 42-43].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания к госпитализации в стационар:

1) Подозрение/подтвержденный ОГС

Лечение ОГС со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания проводится в условиях стационара. Госпитализация осуществляется в инфекционные стационары или отделения, лечение и наблюдение осуществляется врачом-инфекционистом (при отсутствии – врачом педиатром или врачом общей практики (семейным врачом)) [26, 27, 30, 31, 43].

Показания к выписке из стационара:

1) Уменьшение симптомов интоксикации
2) Уменьшение желтухи
3) Уменьшении выраженности гепатомегалии,
4) Уровень билирубина <40 мкмоль/л
5) Уровень АЛТ, АСТ <150 Ед/л
6) Уровень ПТИ >70%

При легком течении заболевания достижение указанных критериев происходит в среднем на 10-15 день, при среднетяжелом - на 15-20 день, при тяжелом - на 25-30 день. Сроки полного выздоровления и допуск в детские учреждения и школу устанавливается врачом в каждом случае индивидуально, с учетом динамики клинико-лабораторных

показателей, наличия/отсутствия осложнений и сопутствующих соматических заболеваний [26, 27, 30, 31, 43].

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

Дети, рожденные от инфицированных вирусом гепатита С матерей, подлежат диспансерному наблюдению в медицинской организации по месту жительства с обязательным исследованием сыворотки (плазмы) крови на наличие anti-HCV IgG и РНК (определение антител класса G (anti-HCV IgG) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови и определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование) вируса гепатита С. Выявление у таких детей anti-HCV IgG самостоятельного диагностического значения не имеет, так как могут выявляться антитела к вирусу гепатита С, полученные от матери во время беременности. Первое обследование ребенка проводится в возрасте 2 месяцев. При отсутствии в этом возрасте РНК вируса гепатита С проводится повторное обследование ребенка - определение антител класса G (anti-HCV IgG) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови и определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование.

вируса гепатита С в возрасте 6 месяцев. Выявление у ребенка РНК вируса гепатита С в возрасте 2 месяцев или 6 месяцев свидетельствует о наличии ОГС. Дальнейшее обследование ребенка проводится в возрасте 12 месяцев. Повторное выявление РНК вируса гепатита С в данном возрасте свидетельствует о ХВГС. При первичном выявлении РНК вируса гепатита С в возрасте 12 месяцев необходимо исключить инфицирование ребенка в более поздние сроки при реализации других путей передачи вируса гепатита С. При отсутствии РНК вируса гепатита С в возрасте 12 месяцев (если РНК вируса гепатита С выявлялась ранее в 2 или 6 месяцев) ребенок считается реконвалесцентом ОГС и подлежит обследованию - определение антител класса G (anti-HCV IgG) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови и определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование в возрасте 18 и 24 месяцев. Ребенок, у которого не выявляется РНК вируса гепатита С в возрасте 2 месяцев, 6 месяцев и 12 месяцев, подлежит снятию с диспансерного наблюдения при отсутствии у него anti-HCV IgG в 12 месяцев жизни. Ребенок, у которого не выявляется РНК вируса гепатита С в возрасте 2 месяцев, 6 месяцев и 12 месяцев, но выявляются anti-HCV IgG в возрасте 12 месяцев, подлежит дополнительному обследованию - определение антител класса G (anti-HCV IgG) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови и определение РНК вируса

гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование в 18 месяцев жизни. При отсутствии в возрасте 18 месяцев anti- HCV IgG и РНК вируса гепатита С ребенок подлежит снятию с диспансерного наблюдения. Выявление anti-HCV IgG в возрасте 18 месяцев и старше (при отсутствии РНК вируса гепатита С) может быть признаком перенесенного ОГС в первые месяцы жизни. Диагностика гепатита С у детей, рожденных от инфицированных вирусом гепатита С матерей и достигших возраста 18 месяцев, осуществляется так же, как у взрослых [54].

Исследования последних лет показали, что грудное вскармливание не влияет на частоту инфицирования детей [19, 20, 21, 58, 59]. Опубликованы данные, свидетельствующие, что в грудном молоке содержатся свободные жирные кислоты, разрушающие липидную оболочку вируса, тем самым вызывая его инактивацию [21]. Эти данные подтверждают, что даже в случае проникновения HCV в молоко вирус будет инактивирован. Таким образом, предотвращение грудного вскармливания не является средством профилактики вертикальной передачи HCV. При отсутствии других противопоказаний, таких как коинфекция ВИЧ, женщинам с HCV-инфекцией рекомендовано придерживаться естественного вскармливания.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнен общий (клинический) анализа крови, развернутый	Да/нет
2	Проведено определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови	Да/нет
3	Проведено исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	Да/нет
4	Проведено определение активности щелочной фосфатазы в крови	Да/нет
5	Проведено определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови	Да/нет
6	Выполнено исследование уровня общего белка и уровня альбумина в крови	Да/нет
7	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	Да/нет
8	Проведено серологическое исследование с целью установления этиологии гепатита С методами иммуноферментного анализа (ИФА) или хемилюминесцентного иммунного (ХЛИА) анализа: суммарных антител классов M и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus)	Да/нет
9	Проведено определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование	Да/нет
10	Проведен динамический контроль показателей у пациентов в стационаре	Да/нет

	с повышенной активностью АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтрансферазы, уровня билирубина, и отклонениями в других показателях анализа крови биохимического общетерапевтического на момент выписки из стационара не реже 1 раза в 14 дней	
11	Проведен динамический контроль показателей пациентам в стационаре ,имеющим отклонения в показателях коагулограммы (ориентировочного исследования гемостаза), общего белка и альбумина, а также пациентам с клиническими признаками снижения белково-синтетической функции печени	Да/нет
12	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства	Да/нет
14	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный пациентам с тяжелым течением ОГС при подозрении на развитие энцефалопатии	Да/нет
15	Проведена дезинтоксикационная терапия	Да/нет
16	Назначены глюкокортикоиды в случае тяжелого течения заболевания с формированием печеночной недостаточности или фульминантного течения	Да/нет

Список литературы

1. Choo Q.-L., Kuo G., Weiner A. J. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non- A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989; 244: P. 359 - 362.
2. Волынец Г.В., Панфилова В.Н., Жаворонок С.В. Хронические вирусные гепатиты у детей. Учебное пособие. - М.: Издательский Дом ТОНЧУ, 2020. - 376 с.
3. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV): [https://talk.ictvonline.Org/ictv_wikis/flaviviridae/w/sg_flavi/56/hcv-classification] Обращение 06.12.2021
4. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection.JHepatol 2014;61:S45-57
5. Borgia, S. M., Hedskog, C., Parhy, B., Hyland, R. H., Stamm, L. M., Brainard, D. M., Subramanian, M. G., McHutchison, J. G., Mo, H., Svarovskaia, E. & Shafran, S. D. (2018). Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes. J Infect Dis 2018,17221729.
6. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и соавт. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 3:С. 4 - 9.
7. Жданов К.В., Лобзин Ю. В., Гусев Д.А., Козлов К.В. Вирусные гепатиты. СПб.: Фолиант, 2011. - 304 с.
8. Larrubia J.R., Moreno-Cubero E., Lokhande M.U., Garcia-Garzon S., Lazaro A., Miquel J., et al. Adaptive immune response during hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol. 2014;20(13):3418-30. doi: 10.3748/wjg.v20.il3.3418.
9. Urbani S., Amadei B., Fisicaro P., Tola D., Orlandini A., Sacchelli L., et al. Outcome of acute hepatitis C is related to virusspecific CD4 function and maturation of antiviral memory CD8 responses. Hepatology. 2006;44:126-39. DOI: 10.1002/hep.21242
10. Cacoub P., Gragnani L., Comarmond C., Zignego A.L. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. Dig Liver Dis. 2014;46(5): 165-73. doi: 10.1016/j.dld. 2014.10.005
11. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019; 4: 477-87
12. Nwaohiri, A., Schillie, S., Bulterys, M., & Kourtis, A. P. Towards elimination of hepatitis C virus infection in children. The Lancet Child & Adolescent Health. 2018. 2(4). 235237. doi: 10.1016/s2352-4642(18)30069-5
13. Layden JE, Phillips RO, Owusu-Ofori S, et al. High frequency of active HCV infection among seropositive cases in West Africa and evidence for multiple transmission pathways. Clin Infect Dis 2015;60:1033-41
14. WHO Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries ISBN 978-92-4-009167-2 (electronic version)

15. Marie-Claude Pelland-Marcotte, Jeremiah Hwee, Jason D. Pole, Paul C. Nathan; Lillian Sung (2019): Incidence of infections after therapy completion in children with acute lymphoblastic leukemia or acute myeloid leukemia: a systematic review of the literature, Leukemia & Lymphoma, DOI: 10.1080/10428194.2019.1573369
16. Губанова М.Н., Мадзаев С.Р., Жибург Е.Б. Распространенность и встречаемость инфекций у доноров крови в России./ Вопросы вирусологии. 2015; 60 (5): 29-31.
17. Indolfi G., Nesi A., Resti M. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus. J Med Virol. 2013;85(4):608-14. doi: 10.1002/jmv.23522.
18. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2014;59(6):765- 73.
19. Volynets G.V. et al. Chronic hepatitis C in children in the Russian Federation: a multicenter study. Journal of Hepatology. 2017; V66 (1), 316 - 317.
20. Грешнякова В.А., Горячева Л.Г., Скрипченко Н.В. Вирусный гепатит С с перинатальным путем инфицирования: эпидемиология и особенности клинического течения. Педиатрия. 2019; 98 (2): 203-208.
21. Pfaender S. Heyden J, Friesland M, Ciesek W, Ejaz A, Steinmann J, Steinmann J, Malarski A, Stoiber H, Tsiavaliaris G, Bader W, Jahreis G, Pietschmann T, Steinmann E. Inactivation of hepatitis C virus infectivity by human breast milk. The Journal of Infectious Diseases. 2013; 208 (12): 1943-1952. doi: 10.1093/infdis/jit519.
22. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск / Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. — 112 с.
23. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. 424 с.
24. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis. 2005;41(1):45- 51. Doi: 10.1086/430601.
25. Цыркунов В.М., Матиевская Н.В., Лукашик С.П. HCV-инфекция. Минск: Асар. 2012. - 480 с.
26. Инфекционные болезни. Национальное руководство. 3-е издание, переработанное и дополненное / ed. Ющук Н.Д., Венгеров ЮЛ. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2021. 1104 р.
27. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Белый П.А. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. Библиотека врача-специалиста / под ред. Ющук Н.Д. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 368 р.
28. Покровский В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник— 3-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1008 р.
29. Справочник по инфекционным болезням у детей / под ред. Лобзина Ю.В. Санкт- Петербург: СпецЛит, 2013. 591 р.
30. Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты. СПб: ФОЛИАНТ, 2011. 304 р.
31. Шамшева О.В Парентеральные вирусные гепатиты у детей: учебное пособие [для студентов медицинских вузов]. Москва: РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2021. 108 С
32. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. Gastroenterology 2003; 125:80.
33. Santantonio T, Sinisi E, Guastadisegni A, et al. Natural course of acute hepatitis C: a longterm prospective study. Dig Liver Dis 2003; 35:104.
34. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. Hepatology 2003; 37:60.
35. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. N Engl J Med 1999; 340:1228.
36. Kamal SM, Kassim SK, Ahmed Al, et al. Host and viral determinants of the outcome of exposure to HCV infection genotype 4: a large longitudinal study. Am J Gastroenterol 2014; 109:199.
37. Missale G, Bertoni R, Lamonaca V, et al. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. J Clin Invest 1996; 98:706.
38. Diepolder HM, Zachoval R, Hoffmann RM, et al. Possible mechanism involving T- lymphocyte response to non-structural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection. Lancet 1995; 346:1006
39. Page K, Mirzazadeh A, Rice TM, et al. Interferon Lambda 4 Genotype Is Associated With Jaundice and Elevated Aminotransferase Levels During Acute Hepatitis C Virus Infection: Findings From the InC3 Collaborative. Open Forum Infect Dis 2016;
40. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. Gut 1999; 45:613.

41. Lee WS, McKiernan P, Kelly DA. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United kingdom. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40:575.
42. Чередниченко Т.В., Московская И.А. Вирусные гепатиты у детей первого года жизни // Детские Инфекции. 2003. Vol. 3. P. 11-14.
43. Учайкин В.Ф., Чередниченко Г.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТЛР-Мсдиа, 2014. 608 р.
44. Kamili S., Drobeniuc J., Araujo A.C. et al. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis. 2012;55: S43-S48
45. Smith BD, Yartel AK, Krauskopf K, et al. Hepatitis C virus antibody positivity and predictors among previously undiagnosed adult primary care outpatients: cross-sectional analysis of a multisite retrospective cohort study. Clin Infect Dis. 2015;60(8):l 145-1152.
46. Rein DB, Wagner LD, Brown KA, et al. Current practices of hepatitis C antibody testing and follow-up evaluation in primary care settings: a retrospective study of four large, primary care service centers. Hepatology. 2012;56:1094
47. Горячева, Л.Г., Грешнякова, В.А., Рогозина, Н.В., Иванова В.В. Перинатальный вирусный гепатит С и возможности его лечения. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. № 3. С. 4-8.
48. Leung DH, Squires JE, Jhaveri R, Kerkar N, Lin CH, Mohan P, Murray KF, Gonzalez- Peralta RP, Roberts EA, Sundaram SS. Hepatitis C in 2020: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020 Sep;71(3):407-417. doi: 10.1097/MPG.0000000000002814. PMID: 32826718.
49. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. Хронические вирусные гепатиты В, С и D. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Меди, 2015. 194 р.
50. Крамарь Л.В. Особенности лечения вирусных гепатитов у детей // Лекарственный Вестник. 2018. Vol. 4, № 72. P. 34-40.
51. Горячева Л.Г. Неонатальные гепатиты: прогноз течения и тактика ведения. Методическое пособие // Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей. СПб: Тактик-Студио, 2013. P. 531-548.
52. Корчинский Н.Ч. Применение энтеросорбентов в лечении больных острыми вирусными гепатитами // Клиническая инфектология и паразитология. 2014. Vol. 3, № 10. P. 125- 136.
53. Сундуков А.В. Растительные гепатопротекторы в комплексной терапии вирусных гепатитов. // Инфекционные болезни. 2008. Vol. 6, № 1. P. 47-50.
54. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N4).
55. Jafri W. et al. Hepatitis B and C: prevalence and risk factors associated with seropositivity among children in Karachi, Pakistan //BMC infectious diseases. – 2006. – Т. 6. – №. 1. – С. 1-10.
56. Fernandes N. D. et al. Hepatitis C virus screening among adolescents attending a drug rehabilitation center //Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. – 2020. – Т. 9. – №. 4. – С. 437-441.
57. Rauf A. et al. Tuberculosis and hepatitis infections among the underprivileged orphan children of Northern Pakistan //Pakistan Journal of Zoology. – 2013. – Т. 45. – №. 6.
58. Грешнякова В.А. Клинико-лабораторные факторы риска инфицирования и прогноза элиминации вируса у детей с перинатальным контактом по гепатиту С: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2018:
59. Epstein RL, Sabharwal V, Wachman EM, Saia KA, Vellozzi C, Hariri S, Linas BP. Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus: Defining the Cascade of Care. J. Pediatr. 2018; 203: 34–40.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.006.
60. Учайкин В. Ф., Ковалев О. Б. Применение фосфоглива при острых и хронических вирусных гепатитах у детей // Детские инфекции. 2006. №1. С.35-43
61. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 сентября 2020 г. № 1029н “Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения”. Зарегистрирован в Минюсте РФ 27 октября 2020 г. Регистрационный № 60589
62. Грищенко Е.Б., Щекина М.И. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении острых и хронических заболеваний печени. Consilium Medicum. 2011. Т. 13. N 8. С. 38 - 41.
63. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 сентября 2020 г. № 1029н “Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения”. Зарегистрирован в Минюсте РФ 27 октября 2020 г. Регистрационный № 60589

64. Wang TY, Kuo HT, Chen LC, Chen YT, Lin CN, Lee MM. Use of polymerase chain reaction for early detection and management of hepatitis C virus infection after needlestick injury. Ann Clin Lab Sci. 2002 Spring;32(2):137-41. PMID: 12017194.
65. Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. Hepatology. 1997 Sep;26(3 Suppl 1):15S-20S. doi: 10.1002/hep.510260703. PMID: 9305658.
66. Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, Purcell RH. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med. 1991 Jul 11;325(2):98-104. doi: 10.1056/NEJM199107113250205. PMID: 1646962.
67. Fasano M, Ieva F, Ciarallo M, Caccianotti B, Santantonio TA. Acute Hepatitis C: Current Status and Future Perspectives. Viruses. 2024 Nov 6;16(11):1739. doi: 10.3390/v16111739. PMID: 39599853; PMCID: PMC11599108.
68. Martinello M, Naggie S, Rockstroh JK, Matthews GV. Direct-Acting Antiviral Therapy for Treatment of Acute and Recent Hepatitis C Virus Infection: A Narrative Review. Clin Infect Dis. 2023 Aug 14;77(Suppl 3):S238-S244. doi: 10.1093/cid/ciad344. PMID: 37579203.
69. Kerkar N, Hartjes K. Hepatitis C Virus-Pediatric and Adult Perspectives in the Current Decade. Pathogens. 2024 Dec 29;14(1):11. doi: 10.3390/pathogens14010011. PMID: 39860972; PMCID: PMC11769290.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Грешнякова Вера Александровна, к.м.н., заведующая научно-исследовательским отделом вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России. Член «Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (МОО «ЕАОИБ»), член Союза педиатров России, член Российского общества по изучению печени.

2. Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, почетный президент ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России. Председатель «Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (МОО «ЕАОИБ»).

3. Жданов Константин Валерьевич член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Научно-клинического центра инфекционных болезней ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России.

4. Горячева Лариса Георгиевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России. Член «Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (МОО «ЕАОИБ»).

5. Рычкова Светлана Владиславовна д.м.н., доцент, заведующая отделом организации медицинской помощи детям, ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России. Член «Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (МОО «ЕАОИБ»).

Конфликт интересов:

Разработчики клинических рекомендаций сообщили об отсутствии конфликта интересов

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-инфекционист;
2. Врач-педиатр;
3. Врач общей практики (семейный врач);
4. Врач-гастроэнтеролог;
5. 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 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

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно--правовых документов:

1. Федеральный закон от 17.09.1998 N 157-ФЗ (ред. от 11.06.2021) «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний»
2. Федеральный закон от 29.11.2010 N 326-ФЗ (ред. от 24.02.2021) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».
3. Федеральный закон от 21 ноября 2011г. №323-ФЗ (ред. от 02.07.2021) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 9 августа 2005г. №494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».
5. Приказ Минздрава России N 804н от 13.10.2017 «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (с изменениями 24.09.2020)
6. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 N 125н (ред. от 03.02.2021) "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям" (Зарегистрировано в Минюсте России 25.04.2014 N 32115)
9. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1183н (ред. от 04.09.2020) "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников" (Зарегистрировано в Минюсте России 18.03.2013 N 27723)

10. Приказ Минздрава России от 07.10.2015 N 700н (ред. от 09.12.2019) "О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование" (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2015 N 39696)
11. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи" (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017 N 46740)
12. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N4).
13. Приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 N 521н (ред. от 21.02.2020) "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями" (Зарегистрировано в Минюсте России 10.07.2012 N 24867)
14. Приказ Минздрава РФ от 23.09.2020 г. №1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 30.09.2020 №60137
15. Приказ Минздрава РФ N 330 от 05.08.2003 "О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации" Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 12 сентября 2003 года, регистрационный N 5073 (с изменениями на 19 февраля 2024 года)

Критерии тяжести ОГС

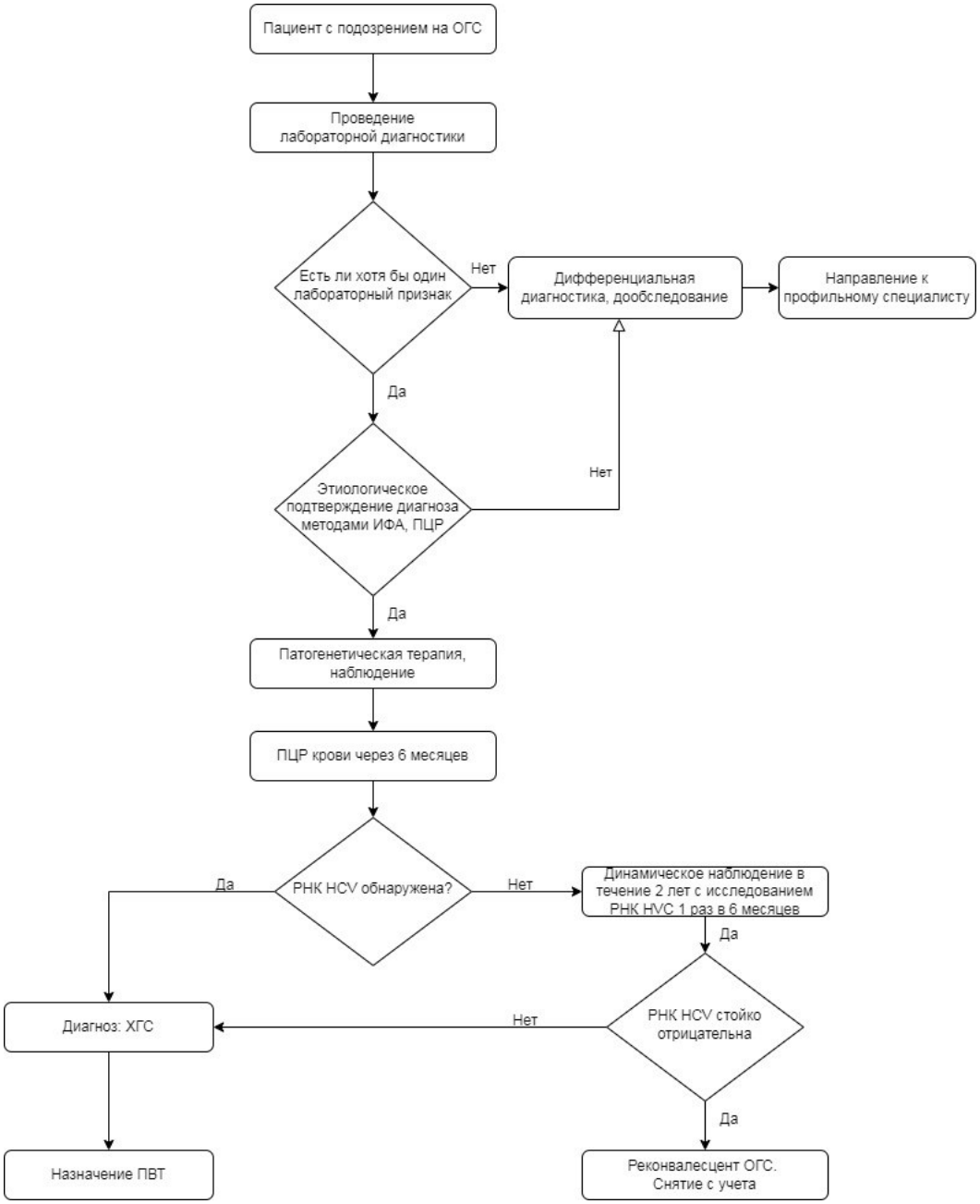
Симптомокомплекс	Характеристика симптомов		
Тяжесть заболевания	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Выраженность и длительность интоксикации	Отсутствует или легко выраженная слабость, тошнота, снижение аппетита, 5-7 дней.	Умеренная интоксикация (анорексия, слабость, нарушение сна, тошнота, рвота и др.)	Резко выражены симптомы интоксикации (нарастающая общая слабость, сонливость, головокружение, анорексия, повторная рвота)
Интенсивность и длительность желтушности кожи	Слабо или умеренно выраженная, 2-3 недели.	Интенсивно выраженная, 3-4 недели, при холестатическом синдроме до 40- 45 дней.	Интенсивно выраженная, может прогрессировать на фоне нарастания интоксикации, превышает 4 недели.
Тахикардия	Отсутствует	Отсутствует, склонность к брадикардии.	Появление на фоне развития и прогрессирования желтухи.
Геморрагический синдром	Отсутствует	Отсутствует или слабо выражен – единичные петехии на коже и носовые кровотечения	Петехиальная сыпь на коже, носовые кровотечения, рвота «кофейной гущей», кровоизлияния в местах инъекций, «дегтеобразный» стул.
Размеры печени	В норме, либо	Увеличены на 3- 4 см	Резкое уменьшение

	увеличены до 3 см		размеров на фоне прогрессирования болезни, болезненность края
Билирубин, мкмоль/л	< 100	100 – 170	> 170
Протромбиновый индекс, %	> 60	50 - 60	< 50

Дифференциальная диагностика вирусных гепатитов А, В, С [1-6, 8, 10, 48].

Признаки	Гепатит А	Гепатит В	Гепатит С
Эпидемиологические предпосылки	Пребывание в очаге ГА за 15-40 дней до заболевания	Гемотрансфузии, операции, парентеральные вмешательства (в том числе инъекции наркотиков), половой или тесный контакт с больным ГВ	Гемотрансфузии, операции, парентеральные вмешательства (в том числе инъекции наркотиков), половой или тесный контакт с больным ГС
Начальный (преджелтушный) период	Острое начало заболевания, короткий преджелтушный период до 4-7 дней (чаще по гриппоподобному типу)	Постепенное начало болезни, длительный преджелтушный период до 7-14 дней (чаще по смешанному типу с возможными полиартралгиями)	Как правило, отсутствует. При его наличии характеризуется слабо выраженными явлениями интоксикации в течение 1-4 дней.
Желтушный период	Быстрое развитие желтухи, с появлением которой, как правило, улучшается самочувствие. Непродолжительный желтушный период (в среднем 2 недели)	Постепенное развитие желтухи, с появлением которой, как правило, отсутствует улучшение самочувствия, или оно ухудшается. Длительный желтушный период с медленным исчезновением симптомов в период реконвалесценции	Как правило, отсутствует. При его наличии характеризуется незначительной быстропроходящей желтухой и исчезновением симптомов в период реконвалесценции
Лабораторная диагностика	Наличие антител к вирусу гепатита А класса IgM (анти-HAV IgM)	Наличие поверхностного антигена (HBsAg), антител к ядерному антигену класса IgM(анти-HBcIgM), ДНК вируса гепатита В	Наличие антител к ядерному антигену класса IgM (анти-HCVc IgM), РНК, общих антител (анти-HCV)
Хронизация	Не характерна	в 5-10%	в 80-90%

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Острый вирусный гепатит С - инфекционное заболевание, вызываемое вирусом гепатита С. Основным органом, страдающим при данной инфекции, является печень. ОГС характеризуется, как правило, легким или субклиническим течением, с высокой частотой формирования хронических форм (55-85%) и возможностью последующего развития у части больных цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Заболеванию подвержены и взрослые, и дети, независимо от половой принадлежности. В настоящее время инфицировано около 71 миллиона жителей земного шара. В России ежегодно

регистрируется около 55 тысяч новых случаев инфицирования. В Российской Федерации с 2014 года отмечается неуклонное ежегодное снижение заболеваемости острым гепатитом С. За период с 2011 г по 2020 г заболеваемость снизилась в 2,8 раз. В 2020 году всего зарегистрировано 964 случая ОГС. Удельный вес детей, от общего числа заболевших, составил 3,1%. Доля детей до 1 года среди всех заболевших ОГС детей в 2020 г составила 46,7% (14 случаев), а в 2019 г. - 54,3% (19 случаев).

Заражение ребенка вирусом гепатита С может произойти во время манипуляций, осуществляемых с повреждением кожных покровов, если применяются инфицированные инструменты - хирургические вмешательства, повторное применение шприцев, а также гемодиализ, стоматологические манипуляции, применение бритвенных принадлежностей, акупунктура, татуировки и пирсинг, маникюр и педикюр. У подростков инфицирование отмечается также при внутривенном использовании наркотиков, вирус может передаваться при половых контактах. Возможна передача вируса от инфицированной матери ребенку при беременности и родах. Именно этот путь инфицирования является основным для детей. Заражение ребенка от матери во время беременности и родов происходит не всегда, инфицируются около 5-10% новорожденных. Значительно повышают риски инфицирования сопутствующая ВИЧ-инфекция, акушерские манипуляции, длительный безводный период. Способов лекарственной профилактики передачи вируса от матери ребенку на данный момент не существует. По всему миру ведутся работы по разработке вакцины от гепатита С, однако до настоящего времени они не увенчались успехом.

В соответствии с действующим законодательством, Вы не обязаны информировать окружающих о том, что инфицированы. Однако, необходимо стремиться избежать заражения других людей. Убедитесь, что в Вашем распоряжении индивидуальная зубная щетка, бритвенные принадлежности, инструменты для маникюра и педикюра. От употребления спиртных напитков необходимо воздерживаться. Занятия спортом могут быть продолжены. В целом, рекомендован обычный здоровый образ жизни.

В случае острого течения инфекции, назначение противовирусной терапии не показано, т.к. заболевание купируется самостоятельно. Несмотря на относительно легкое течение, очень часто гепатит С переходит в хроническую форму. HCV-инфекция в настоящее время полностью излечима. Лечат гепатит С его с помощью лекарственных средств, включая противовирусные препараты в форме таблеток. Современная противовирусная терапия при ХВГС позволяет излечить заболевание, не влияет на образ жизни и характер человека. Она не вызывает многочисленных нежелательных явлении и

психических изменений, связанных с необходимостью принимать лечение. Тревога, напряжение, страх, возбуждение, депрессия, надежда являются обычными реакциями для многих пациентов.

С целью предупреждения инфицирования будущего ребенка настоятельно рекомендовано пройти лечение от ХГС на этапе планирования беременности, до её наступления. Лекарственные препараты, используемые для лечения гепатита, не окажут никакого влияния на репродуктивное здоровье и на организм будущего ребенка. Тем не менее, применение этих средств не рекомендовано во время беременности, поэтому во время терапии необходимо использовать методы контрацепции.

Приложение Г1. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Шкала комы Глазго

Шкала комы Глазго Glasgow Coma Scale (Teasdale G.M., Jennett B., 1974) [66]

Название на русском языке: Шкала ком Глазго

Оригинальное название: Glasgow Coma Scale

Источник: Teasdale G.M., Jennett B., 1974

Тип: шкала оценки

Назначение: Критерий для оценки уровня сознания, коррелирует с тяжестью церебрального повреждения и прогнозом.

Содержание: Шкала состоит из трёх тестов, оценивающих реакцию открывания глаз, а также речевые и двигательные реакции. За каждый тест начисляется определённое количество баллов. В тесте открывания глаз от 1 до 4, в тесте речевых реакций от 1 до 5, а в тесте на двигательные реакции от 1 до 6 баллов. Уровень сознания выражается суммой баллов по каждому из параметров

Признак	Баллы
1. Открывание глаз:	
Спонтанное	4
на вербальную стимуляцию	3
на боль	2
нет реакции	1
2. Вербальная реакция:	
Соответствующая	5

Спутанная	4
бессвязные слова	3
нечленораздельные звуки	2
нет реакции	1
3. Двигательная реакция:	
выполняет словесные команды	6
локализует боль	5
реакция одергивания в ответ на боль	4
сгибание верхних конечностей в ответ на боль (поза декортикации)	3
разгибание верхних конечностей в ответ на боль	2
нет реакции	1

Начальная оценка по шкале Глазго коррелирует с тяжестью церебрального повреждения и прогнозом. Таким образом, шкала Глазго является важным критерием для оценки уровня сознания. Каждая отдельная реакция оценивается в баллах, а уровень сознания выражается суммой баллов по каждому из параметров.

Ключ (интерпретация): Самая низкая оценка- 3 балла, а самая высокая — 15 баллов. Оценка 8 баллов и ниже определяется как кома.

Пояснения: Оценка по шкале 3-5 баллов прогностически крайне неблагоприятна, особенно если она сочетается с широкими зрачками и отсутствием окуловестибулярного рефлекса.

Клинические рекомендации

Миастения

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: G70.0; G70.2; G70.8; G70.9

Возрастная группа: Взрослые Дети

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- **Всероссийское общество неврологов**
- **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) 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 12

2.1. Жалобы и анамнез 12

2.2 Физикальное обследование 13

2.3 Лабораторные диагностические исследования 15

2.4 Инструментальная диагностика 17

2.5 Иная диагностика 21

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 23

3.1 Консервативное лечение 24

3.2. Методы экстракорпоральной гемокоррекции 36

3.3. Хирургическое лечение МГ 39

3.4. Лечение МГ при беременности 41

3.5.Анестезия при МГ....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....46

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики....46

6. Организация медицинской помощи 47

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)....48

Список литературы....50

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций....62

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата....68

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 71

Приложение В. Информация для пациента 74

Приложение Г1-GN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях....77

Список сокращений

АХР – ацетилхолиновые рецепторы

ВМС – врожденный миастенический синдром

ВПР – врожденные пороки развития

ГКС – глюкокортикоиды

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИС – иммуносорбция

КТ – компьютерная томография

КПФ – каскадная плазмофильтрация

МГ – миастения гравис

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОЦП – объем циркулирующей плазмы

ПАИ – постактивационное истощение

ПАО – постактивационное облегчение

ПО – плазмообмен

РСН – ритмическая стимуляция нерва

ЭМГ ОМВ – электромиография одиночного мышечного волокна

ЮМГ – ювенильная (детская) миастения

MuSK – мышечная специфическая киназа

Термины и определения

Миастенический криз – это острое жизнеугрожающее состояние, характеризующееся нарастающей мышечной слабостью с развитием нарушений глотания и дыхательной недостаточности, требующей применения инвазивной или неинвазивной вентиляции легких.

Состояние - изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи;

Иммуносорбция – метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на удаление целевых компонентов из плазмы крови, получаемой после отделения клеток крови посредством центрифужной или мембранной технологий, путем сорбции на иммуносорбенте, за счет связывания с иммобилизованными на поверхности сорбента антителами, специфичными к целевому компоненту.

Инструментальная диагностика– диагностика с использованием для обследования пациента различных приборов, аппаратов и инструментов.

Плазмаферез – неселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, в основе которого лежит полное или частичное удаление плазмы, выделенной из крови посредством центрифужной или мембранной технологии.

Плазмообмен – плазмаферез с объемом эксфузии плазмы более 70% объема циркулирующей плазмы.

Плазмофильтрация каскадная – селективный мембранный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на принципе фильтрационного и конвекционного массопереноса через полупроницаемую мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления, обеспечивающий эффективное удаление из плазмы крови после отделения клеток крови посредством центрифужной или мембранной технологий высокомолекулярных крупноглобулярных компонентов плазмы и других молекул и надмолекулярных структур, размер которых больше размера молекулы альбумина.

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.

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.

Синдром – совокупность симптомов с общими этиологией и патогенезом.

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

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Миастения гравис (МГ, myasthenia gravis, болезнь Эрба-Гольдфлама) – это классическое, аутоиммунное заболевание, клинические проявления которого в виде слабости и патологической мышечной утомляемости обусловлены явлениями аутоагрессии с образованием антител, направленных к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата [1,2].

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

Миастения является аутоиммунным заболеванием и развивается при наличии генетической предрасположенности, для реализации которой необходимы факторы внешней среды, выступающие в роли триггера аутоиммунного поражения структур постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса [1,3]. Триггерами могут являться как инфекционные, так и неинфекционные факторы [3]. Основными механизмами действия триггерных факторов являются: активация поликлональных лимфоцитов (например, инфекционными агентами); молекулярная мимикрия — идентичность участков белковых последовательностей инфекционного или химического агента и аутоантигенов; повышенная иммуногенность, индуцирующая иммунный ответ [1]. Эти механизмы в конечном счете запускают развитие аутоиммунных процессов, а также приводят к аутоактивации Т-клеток и продукции различных аутоантител, наиболее значимыми из которых являются аутоантитела к ацетилхолиновому рецептору (АХР), мышечной специфической тирозинкиназе (MuSK), рецептор-связанному липопротеиновому белку 4 (LRP4), рианодиновому рецептору (RyR), титин-протеину и другим белкам миоцитов. Приблизительно у 80 % больных с генерализованной формой заболевания и у 50 % пациентов с глазной формой миастении определяются антитела к АХР. Антитела к MuSK и LRP4 обнаруживаются у 5–8 % и 2-4% больных с генерализованной формой заболевания, соответственно [1,4,5]. У оставшихся «серонегативных» пациентов в половине случаев имеются низкоаффинные антитела к кластеризированным АХР [6,7].

Антитела к АХР могут блокировать мышечные ацетилхолиновые рецепторы и усиливать интернализацию и ускорять деградацию АХР, однако чаще вызывают их комплемент-опосредованный лизис. Конечными результатами данных патологических

процессов являются снижение плотности АХР, нарушение нервно-мышечной передачи и различной степени выраженности нарушения функции поперечнополосатой мускулатуры [6]. Экспрессия антигена происходит на миоидных клетках вилочковой железы. У больных миастенией, особенно молодых, отмечается частая ассоциация с гиперплазией тимуса. Приблизительно у 10 % больных с миастенией выявляются опухоли вилочковой железы (тимомы) [8]. При MuSK-позитивной миастении не происходит активации комплемента и разрушения ацетилхолиновых рецепторов и патологии вилочковой железы обычно не обнаруживается [9,10].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В настоящее время распространённость миастении в мире варьирует от 2,19 до 36,71 человек на 100 000 населения [11]. Данные эпидемиологических исследований миастении в отдельных регионах России в среднем сопоставимы с общемировыми тенденциями. Распространенность миастении в Российской федерации находится в пределах 5,3 – 10,7 на 100000 человек [12–15]. Масштабных национальных эпидемиологических исследований миастении в РФ не проводилось. Миастения может дебютировать в любом возрасте, начиная с раннего детства и заканчивая глубокой старостью. В зависимости от возраста дебюта заболевания выделяют миастению с ранним (<50 лет) и поздним (>50 лет) началом [16]. Средний возраст начала болезни у женщин - 26 лет, у мужчин - 31 год. Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с ранним началом заболевания составляет 1:3 [16]. Миастенический криз наблюдается у 15-20% пациентов с миастенией хотя бы один раз в жизни. Наиболее часто это состояние развивается в первые два года после дебюта заболевания и у женщин детородного возраста, чаще до 30 лет. Кризы при миастении развиваются у больных с генерализованными формами заболевания. Кроме того, у 20% пациентов криз может стать первым симптомом, свидетельствующим о наличии еще не диагностированной миастении. Данные о смертности варьируют от 2-5% до более чем 16% [17].

Что касается детского населения, то исследования, проведенные в Европе, Азии и Африке, демонстрируют преобладание заболеваемости в возрасте 8-14 лет с более высокими показателями среди пациенток женского пола. Однако, дебют миастении может развиться в любом возрасте от 0 до 18 лет [18,19].

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

G70.0 - Myasthenia gravis

G70.2 - Врожденная или приобретенная миастения

G70.8 - Другие нарушения нервно-мышечного синапса

G70.9 - Нарушение нервно-мышечного синапса неуточненное

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В 2000 году была принята клиническая классификация Американского комитета по изучению миастении (Myastenia Gravis Foundation of America — MGFA) [20].

Классификация миастении MGFA	
Класс	Клинические признаки
I	Слабость любой мышцы глаза; может иметься слабость смыкания век, сила всех других мышц сохранена
II	Легкая слабость любых других мышц, кроме глазных; может иметься также слабость глазных мышц любой степени выраженности
IIa	Преимущественное поражение мышц конечностей, аксиальных мышц либо и тех и других; может также иметься меньшая по выраженности слабость орофарингеальных мышц
IIb	Преимущественное поражение орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры; может также иметься меньшая или аналогичная по выраженности слабость мышц конечностей и/или аксиальных мышц
III	Умеренная слабость любых других мышц, кроме глазных; может иметься также слабость глазных мышц любой степени выраженности
IIIa	Преимущественное поражение мышц конечностей, аксиальных мышц либо и тех и других; может также иметься меньшая по выраженности слабость орофарингеальных мышц
IIIb	Преимущественное поражение орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры; может также иметься меньшая или аналогичная по выраженности слабость мышц

	конечностей и/или аксиальных мышц
IV	Выраженная слабость любых других мышц, кроме глазных; может иметься также слабость глазных мышц любой степени выраженности
IVa	Преимущественное поражение мышц конечностей, аксиальных мышц либо и тех и других; может также иметься меньшая по выраженности слабость орофарингеальных мышц
IVb	Преимущественное поражение орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры; может также иметься меньшая или аналогичная по выраженности слабость мышц конечностей и/или аксиальных мышц
V	Необходимость интубации (с механической вентиляцией или без нее), если это не связано с обычным послеоперационным ведением пациента с миастенией

Примечание: если пациенту требуется кормление через зонд, но не требуется интубация, то он относится к классу IVb.

В настоящее время при дифференциации различных форм миастении используется широкий спектр клинических, электрофизиологических и иммунологических критериев, позволяющих выявить подгруппы (подклассы) заболевания [1,21,22].

Существенным достоинством классификации миастении MGFA является возможность анализа выраженности двигательных расстройств с оценкой преимущественности и степени вовлечения в патологический процесс экстраокулярной, бульбарной и туловищной мускулатуры. К числу недостатков наиболее целесообразно отнести отсутствие информации о степени возможной компенсации на фоне введения антихолинэстеразных средств. Вместе с тем следует подчеркнуть, что использование шкалы существенно облегчает формулировку диагноза. Например, Миастения (I) – Миастения, глазная форма, или Миастения (IIIa) – Миастения, генерализованная форма средней степени тяжести с преимущественным поражением мышц туловища и конечностей.

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

Миастения характеризуется хроническим течением с периодами обострений и ремиссий. Заболевание может дебютировать в любом возрасте, начиная с раннего детства и заканчивая глубокой старостью. Часто отмечается сочетание МГ с другими

аутоиммунными заболеваниями [1]. Генетическая предрасположенность необходима для развития болезни, но реализуется далеко не всегда. Ювенильная, или детская, миастения (ЮМГ) встречается у пациентов препубертатного и пубертатного возраста и имеет клинические проявления схожие с миастенией взрослых.

В основе клинической картины МГ лежат мышечная слабость и патологически быстрая утомляемость различных групп скелетных мышц, что приводит к затруднению или невозможности выполнения определенных движений. Вместе с тем тяжесть симптоматики может варьировать от незначительной до грубо выраженной. Как правило, длительное статическое напряжение или повторные сокращения мышц приводят к нарастанию слабости. В легких случаях симптомы могут носить субклинический характер и выявляться только после нагрузки. В таких случаях для постановки диагноза требуется применение клинических проб с динамической и статической нагрузкой. При более тяжелом течении болезни выраженная симптоматика может иметься уже исходно, и нагрузка будет приводить лишь к ее отчетливому нарастанию.

Для мышечной слабости при миастении характерны: 1) избирательное (преимущественное) поражение отдельных мышечных групп; 2) несоответствие локализации слабости зоне иннервации отдельных нервов; 3) лабильность клинических проявлений слабости; 4) уменьшение слабости после приема антихолинэстеразных средств [23].

Часто первыми жалобами являются двоение в глазах и опускание век, затруднения при жевании и глотании, снижение звучности голоса при длительном разговоре, повышенная утомляемость мышц рук или ног при длительной нагрузке. Типична динамичность этих симптомов с их нарастанием в течение дня. Наблюдаются флюктуации заболевания на протяжении недель или месяцев. В ряде случаев могут возникать тяжелые обострения (миастенический криз) [1,22].

При анализе анамнестических данных часто имеют место признаки, указывающие на наличие в ближайшем прошлом кратковременных эпизодов слабости и утомляемости, полностью или частично регрессировавших самопроизвольно или на фоне неспецифического лечения. В 90% случаев эти эпизоды связаны с вовлечением экстраокулярной мускулатуры и проявлялись диплопией и птозом век. Значительно реже это эпизоды бульбарных расстройств или слабости туловищной мускулатуры [1]. При MuSK-позитивной миастении имеется тенденция к развитию бульбарных и дыхательных расстройств, часто возникают миастенические кризы [9,24].

Приблизительно у 2/3 пациентов с глазной формой миастении на протяжении

первых двух лет развивается генерализованная форма. У оставшихся заболевание прогрессирует с развитием генерализованной миастении лишь в 10–20 % случаев [1]. Смертность при миастении в последнее время значительно снизилась и составляет около 5 % [16,25]. У большей части пациентов может быть достигнута клиническая ремиссия, однако многие больные на протяжении всей жизни находятся в зависимости от поддерживающей терапии [1,22,26]. В ряде случаев возможно рефрактерное течение заболевания, которое определяется как отсутствие положительного эффекта или ухудшение состояния после приема ГКС и как минимум двух других иммуносупрессивных препаратов (в адекватных дозах и в течение достаточного времени), с персистирующими симптомами или побочными эффектами, ограничивающими способность к деятельности [27].

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

В основе диагностики МГ лежат четыре основных критерия [23]:

1. Клинический: избирательное поражение отдельных мышечных групп (блефароптоз, наружный асимметричный офтальмопарез, поражение мышц бульбарной группы, слабость проксимальных мышц конечностей);
2. Иммунологический: исследование антител к ацетилхолиновым рецепторам и MuSK;
3. Электродиагностический: выявление декремента амплитуды М-волны при низкочастотной стимуляции нерва, проведение электромиографии одиночного мышечного волокна (исследование джиттера);
4. Фармакологический: проба с #неостигмином метилсульфатом.

2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** расспросить пациента (или законного представителя пациента, если речь идет о детях) о наличии двоения в глазах, опущения век, затруднения жевания, нарушения речи, глотания (уточнить, затруднено глотание преимущественно жидкой или твердой пищи, а также не попадает ли жидкая пища при глотании в нос). Расспросить о наличии мышечной слабости и утомляемости, а также о

динамичности симптомов в течение дня. Расспросить о затруднении дыхания, одышке [23,28–31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *пациенты с МГ жалуются опущение век, двоение в глазах, нарушение речи и глотания, на невозможность поднять руки вверх, затруднение при мытье и расчесывании волос, бритье и развешивании белья* [32]*, затруднение при подъеме по лестнице. В дебюте заболевания 62,8% имеют только глазные симптомы (птоз, диплопия, офтальмопарез). В 14,8% случаев миастения дебютирует изолировано с бульбарных нарушений и только у 4,8% пациентов МГ начинается с изолированной слабости конечностей. Изолированная слабость мышц-разгибателей шеи наблюдается в 1,3% случаев, а дебют МГ с дыхательных нарушений отмечается в 0,5% случаев. Если дебют заболевания был с глазных симптомов, генерализация МГ чаще всего происходит в первые два года заболевания* [33].

- **Рекомендуется** у всех пациентов с клинической картиной миастении при сборе анамнеза уточнить, был ли прием пеницилламина** [33,34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *прием пеницилламина** в редких случаях может вызвать миастению* [29].

- **Рекомендуется** у всех пациентов с клинической картиной миастении при сборе анамнеза уточнить, был ли прием моноклональных антител [35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Миастения является одним из редких неврологических осложнений ряда моноклональных антител (ингибиторов контрольных точек иммунитета)* [35,36].

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-невролога с целью оценки функции черепно-мозговых нервов, в частности: наличие птоза, глазодвигательных нарушений, размера зрачков, оценки жевательных мышц, бульбарных нарушений (дизартрия, дисфагия, назолалия, дисфония, подвижность языка и небной занавески), оценкой силы мышц по шкале MRC, оценкой респираторных функций, оценкой сухожильных рефлексов, тонуса мышц, патологических знаков, чувствительных и координаторных нарушений, функции тазовых органов всем пациентам с клинической картиной миастении[23,30,33,37–39].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

  Комментарии: *клинически МГ проявляется слабостью мышц и синдромом патологической мышечной утомляемости (усилением слабости при физической нагрузке и уменьшением после отдыха и после сна)* [37]. *Для миастении характерно избирательное поражение одних мышц при сохранности других: часто встречаются птоз, офтальмопарез, бульбарные нарушения, слабость мышц конечностей и могут наблюдаться дыхательные нарушения* [23,30,33]. *Характерным также является несоответствие локализации слабости зоне иннервации отдельных нервов* [23].

  При глазной форме поражаются экстраокулярные мышцы, обычно асимметрично, с типичными симптомами в виде периодического опущения верхнего века (птоз) и двоения в глазах (бинокулярной диплопии). Размер зрачков и зрачковые реакции сохранены. Птоз при глазной форме может быть изолированным. Может наблюдаться симптом Симпсона (при взгляде вверх нарастает птоз) [40]. *Подергивание век Когана для диагностики миастении имеет чувствительность от 50% до 99% и специфичность от 75% до 100% (после взгляда вниз 10-15 секунд при взгляде прямо возникает кратковременное подергивание пораженного верхнего века). Выявление симптома Когана усиливает подозрение на миастению, но не является патогномоничным* [41,42]. *При генерализованной форме наблюдается также симметричное нарушение мимики лица, слабость жевательных мышц, поражение околобульбарных мышц (дизартрия, нарастающая при речевой нагрузке, назолалия, дисфония, дисфагия, часто с назальной регургитацией жидкой пищи). Бульбарные и дыхательные нарушения могут быть опасны для жизни и требовать интенсивной терапии* [37,43]. *Помимо лица наиболее пораженными мышцами при миастении являются отводящие мышцы плеча, сгибатели бедра и мышцы шеи* [41].

Корреляции между мышечной слабостью и длительностью заболевания нет [32]. *Сухожильные рефлексы при миастении сохранны, чувствительных и координаторных нарушений нет. Нарушения функции тазовых органов как правило нет. Для серопозитивной миастении с антителами к АХР не характерны мышечные атрофии, при миастении с антителами к MuSK могут наблюдаться атрофии языка и других мышц* [43]. *Клиническая оценка респираторных функций включает в себя оценку экскурсии грудной клетки, кашлевого толчка и частоты дыхания.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с миастенией определять степень тяжести по классификации MGFA [33,39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *клиническая классификация MGFA была разработана для выявления подгрупп пациентов с МГ с различными клиническими особенностями или тяжестью заболевания, она в определенной мере субъективна в плане различий между легкой, умеренной и сильной слабостью* [33]*, тем не менее использование классификации MGFA удобно в клинической практике.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на миастению определение содержания антител к рецептору ацетилхолина для подтверждения диагноза [1,42,44–52].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *положительный результат антител к АХР в совокупности с характерной клинической картиной, синдромом патологической мышечной утомляемости подтверждает диагноз миастении* [37]. *Отрицательный результат антител к АХР может наблюдаться при серонегативной миастении, в этом случае необходимо исследование антител к MuSK, а также следует исключить другие заболевания, клиническая картина которых может напоминать миастению. В редких случаях может наблюдаться ложноположительный результат антител к АХР* [53] *.Диагностика МГ у детей труднее отчасти из-за*

более высокого процента серонегативных случаев и зачастую необходимости дифференциальной диагностики с врожденными миастеническими синдромами.

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на миастению и отрицательным результатом антител к AXP исследование антител к MuSK [49,54].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

  Комментарии: *положительный результат антител к MuSK доказывает наличие миастении, ассоциированной с антителами к MuSK. Специфичность антител к MuSK очень высока (97–98%), и все же необходимо помнить, что в 1,9% случаев возможен ложноположительный результат* [54,55]. *Дважды серонегативная миастения (при которой отсутствуют антитела к AXP и MuSK) встречается примерно в 15% случаев генерализованной и 50% глазной миастении* [56]. *У пациентов с дважды серонегативной миастенией могут выявляться низкоафинные антитела к AXP (не определяемые рутинными методами исследования), антитела к LRP4, агрину и кортактину* [45,56–58].

  В случае отсутствия антител к AXP и MuSK необходимо проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, протекающими с глазодвигательными, бульбарными нарушениями и проксимальным вялым тетрапарезом, в первую очередь это синдром Ламберта-Итона, ботулизм, врожденные миастенические синдромы, эндокринная офтальмопатия, миопатии и болезнь мотонейронов с бульбарным дебютом [23].

- **Рекомендуется** у детей при подозрении на генерализованную МГ в случае с отсутствия антител к AXP и MuSK прием (осмотр, консультация) врача-генетика для исключения врожденного миастенического синдрома [59].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

  Комментарии: *врожденные миастенические синдромы (ВМС) представляют собой гетерогенную группу расстройств, характеризующихся нарушением передачи нервно-мышечного сигнала из-за патогенных вариантов зародышевой линии в генах, экспрессируемых в нервно-мышечном соединении. По состоянию на январь 2023 года было зарегистрировано 35 генов, мутации в которых могут*

приводить к развитию ВМС (AGRN, ALG14, ALG2, CHAT, CHD8, CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE, CHRNG, COL13A1, COLQ, DOK7, DPAGT1, GFPT1, GMPPB, LAMA5, LAMB2, LRP4, MUSK, MYO9A, PLEC, PREPL, PURA, RAPSN, RPH3A, SCN4A, SLC18A3, SLC25A1, SLC5A7, SNAP25, SYT2, TOR1AIP1, UNC13A, VAMP1). Первые проявления заболевания чаще всего могут отмечаться при рождении или на первых годах жизни, однако, в ряде случаев, дебют может наблюдаться в подростковом или взрослом возрасте. Клинические проявления ВМС гетерогенны. Симптоматика может варьировать даже в пределах одной семьи. Клинические признаки ВМС характеризуются мышечной усталостью, мышечной слабостью, гипоплазией мышц и небольшими аномалиями лица, такими как низко посаженные уши и высокое сводчатое небо у некоторых пациентов. В отличие от МГ, суточные колебания мышечной силы и мышечной усталости не всегда наблюдаются при ВМС. У некоторых пациентов с ВМС выражены суточные колебания мышечной силы. Суточные колебания наружной офтальмоплегии связаны с диплопией при МГ, но не всегда при ВМС. У некоторых отсутствуют глазные симптомы, и их называют конечностно-поясным ВМС. У большинства пациентов с ВМС заболевание развивается до 2 лет, но у некоторых пациентов симптомы развиваются сразу после рождения, но временно ослабевают до подросткового или взрослого возраста. Включая этих неонатальных транзиторных пациентов, ВМС может развиться в любом возрасте, включая подростковый и взрослый. У некоторых пациентов наблюдается задержка психомоторного развития [60].

2.4 Инструментальная диагностика

2.4.1 Электродиагностические исследования

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на миастению проведение низкочастотной ритмической стимуляции нерва (декремент-тест), включающее в себя предактивационную пробу, пробу с постактивационным облегчением и пробу с постактивационным истощением [40,42,61–65].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: *показана супрамаксимальная непрямая стимуляция нерва частотой 2-5 Гц 5-10 стимулов (чаще всего используется стимуляция частотой 3 Гц, 5 стимулов). Проба с постактивационным облегчением (ПАО) проводится после*

изометрического напряжения исследуемой мышцы 10 секунд (до 1 минуты), а проба с постактивационным истощением (ПАИ) проводится через 1-5 минут после изометрического напряжения. Достаточным для оценки ПАИ является интервал 2 минуты [66]. *Для миастении характерно наличие декремента амплитуды М-волны в форме «гиперболы» или U-образная форма, декремент амплитуды наиболее выражен между 1-2 стимулом и менее выражен между 4-5 стимулом. Для большинства мышц патологическим считается декремент более 10%* [67]. *В пробе ПАО декремент уменьшается или регрессирует, а в пробе ПАИ снова увеличивается* [61]. *Выбор мышцы зависит от клинической картины и проводится в клинически слабой мышце* [22,33]. *При глазной форме миастении целесообразно исследование круговой мышцы глаза. При наличии бульбарных нарушений показано исследование двубрюшной мышцы. При генерализованной форме миастении наиболее чувствительными являются дельтовидная, трапециевидная мышцы. Наименее чувствительными являются мышцы кисти, которых следует избегать при выборе мышцы для исследования. Чувствительность низкочастотной ритмической стимуляция нерва при генерализованной форме МГ составляет 71,6%, при глазной форме 38,5%* [68]. *Использование низкочастотной ритмической стимуляции нерва для диагностики миастении в условиях стационара может быть более полезным методом диагностики, чем исследование антител к АХР, так как результат антител бывает с существенным опозданием по сравнению с ритмической стимуляцией нерва* [68].

- **Рекомендуется** при подозрении на пресинаптический уровень поражения проведение пробы с физической нагрузкой или высокочастотной ритмической стимуляцией нерва (тетанизацией мышцы) [61].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: *тетанизация является болезненной процедурой и тяжело переносится пациентами, поэтому выполнять ее необходимо по строгим показаниям. Тетанизация не требуется для диагностики миастении, а необходима для дифференциальной диагностики с пресинаптическим уровнем поражения (синдромом Ламберта-Итона, ботулизмом)* [67]. *Пресинаптический уровень поражения при низкочастотной ритмической стимуляции нерва можно заподозрить при 1. сочетании низкой амплитуды первой М-волны и наличии декремента амплитуды М-волны (характерно и для синдрома Ламберта-Итона, и*

для ботулизма, иногда может наблюдаться при миастении), 2. при возрастании амплитуды первой М-волны в период ПАО более 100% по сравнению с амплитудой первой М-волны в предактивационной серии (характерно для синдрома Ламберта-Итона, иногда для миастении, но не для ботулизма). При высокочастотной ритмической стимуляции (тетанизации мышцы частотой 50 Гц) при миастении выявляется декремент амплитуды М-волны, а при пресинаптических заболеваниях (синдром Ламберта-Итона и ботулизм) – инкремент амплитуды М-волны. Для дифференциальной диагностики миастении и синдрома Ламберта-Итона оптимальной частотой стимуляции является 50 Гц, а миастении и ботулизма 20 Гц [69].

- **Рекомендуется** пациентам с клинической картиной миастении и отсутствием нарушений нервно-мышечной передачи при низкочастотной ритмической стимуляции нерва проведение электромиографии одиночного мышечного волокна (исследование джиттера) [33,61].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: *чувствительность электромиографии одиночного мышечного волокна по разным оценкам составляет 77-96%* [70]*, Чувствительность ЭМГ ОМВ при глазной форме составляет 80%, а при генерализованной 95-99%* [71]*. Валидировано исследование джиттера концентрическим игольчатым электродом* [72]*. Методика исследования джиттера крайне трудоемкая и сложная, и в основном выполняется в специализированных центрах. Если диагноз миастении подтвержден другими методами (выявлены антитела к АХР или MuSK), положительная фармакологическая проба с #неостигмина метилсульфатом**, то исследование джиттера не требуется. Необходимость в исследовании возникает в случаях дифференциальной диагностики, когда другие методы не позволяют окончательно установить диагноз. Исследование джиттера может использоваться в прогностических целях* [62]*. Джиттер не является специфичным для миастении и повышается также при других синаптических заболеваниях, при реиннервации и ряде миопатий. ЭМГ одиночного мышечного волокна имеет высокую отрицательную прогностическую ценность при выявлении пациентов без миастении* [56,70].

- **Рекомендуется** пациентам с сомнительным диагнозом миастении (с отсутствием антител к АХР и MuSK) проведение электромиографии (ЭМГ) игольчатой и исследования проводящей функции нервов для исключения других заболеваний, сопровождающихся мышечной слабостью [61,73,74].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

2.4.2 Визуализация органов переднего средостения

- **Рекомендуется** всем пациентам с установленным диагнозом миастении проведение КТ средостения или КТ органов грудной полости для исключения тимомы и гиперплазии тимуса [75–79].

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

  Комментарии: *визуализация органов переднего средостения позволяет выявить гиперплазию вилочковой железы или тимому. КТ средостения с внутривенным болюсным контрастированием предпочтительнее, чем МРТ* [75,76]. *Частота повторной визуализации органов переднего средостения определяется индивидуально. Как правило, при отсутствии изменений повторное исследование не требуется, но может быть выполнено повторно через несколько лет наблюдения. Необходимость визуализации после удаления вилочковой железы или после удаления тимомы определяется врачом - торакальным хирургом.*

- **Рекомендуется** всем пациентам при выявлении тимомы проведение КТ средостения с внутривенным болюсным контрастированием или КТ органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием [75–78].

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

- **Рекомендуется** пациентам с миастенией и с тимомой при невозможности выполнить КТ средостения МРТ средостения в качестве метода визуализации опухолей тимуса [75–78].

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

Комментарии: *МРТ средостения обычно не используется для оценки опухолей тимуса, хотя достаточно информативно и может выполняться вместо КТ средостения, если КТ недоступно или имеется аллергическая реакция на йод-содержащее контрастное вещество, почечная недостаточность* [76].

- **Не рекомендуется** прицельная рентгенография органов грудной клетки в качестве методов визуализации тимуса, так как гиперплазия тимуса не визуализируется на рентгенографии [79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *гиперплазия тимуса не визуализируется на прицельной рентгенографии органов грудной клетки* [79]*, поэтому использование прицельной рентгенографии органов грудной клетки ограничено при миастении. Рентгенография может быть использована как метод первичной диагностики при опухолях тимуса* [76].

- **Рекомендуется** пациентам с миастенией исследование функции внешнего дыхания при жалобах на одышку и затруднение дыхания [42].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

2.5 Иная диагностика

- **Рекомендуется** взрослым пациентам и детям с подозрением на миастению проведение фармакологической пробы с #неостигмина метилсульфатом** при отсутствии противопоказаний. Оценка теста проводится в интервале от 40 мин до 1,5 ч после введения препарата [23,42,80–82].
-

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *существует три способа введения: подкожный* [23], *внутримышечный* [81] *и внутривенный* [42]. *#Неостигмина метилсульфата** вводят подкожно или внутримышечно 1,5 мл 0,05% раствора при весе больного 50-60 кг, в дозе 2,0 мл — при весе 60-80 кг и 2,5 мл — при весе от 80 до 100 кг. У детей доза препаратов составляет 1,0 мл. При проведении пробы у 15% наблюдается полная компенсация (увеличение силы мышц до 5 баллов MRC), у 75% неполная компенсация (увеличение силы на 2-3 балла, но не достигла 5 баллов MRC, частичная компенсация (в отдельных мышцах сила увеличилась на 1 балл, тогда как в других тестируемых мышцах не менялась и отсутствие компенсации. При полной и неполной компенсации двигательных нарушений проба оценивается как позитивная. При частичной компенсации — сомнительная, при отсутствии — негативная* [23].

Фармакологическая проба с антихолинэстеразными средствами *вызывает холинергические побочные эффекты и может быть связана с определенными рисками: брадиаритмия до асистолии и остановки сердца, бронхоспазм, судороги и транзиторная ишемическая атака. Проводить ее должен специалист в условиях, позволяющих реагировать на такие эффекты, контролируя частоту сердечных сокращений и артериальное давление* [80,81]. *В связи с этим проведение ее предпочтительно в многопрофильном учреждении или специализированных центрах.*

- **Рекомендуется** при возникновении выраженных мускариновых эффектов антихолинэстеразных средств внутримышечное введение #атропина**в дозе 0,2-0,5 мл 0,1% раствора [23,80].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

- **Рекомендуется** пациентам с птозом проведение холодовой пробы («Ice Pack test») для диагностики миастении [83].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

  Комментарии: *холодовой тест («айспэк тест») является простой и экономически целесообразной прикроватной пробой. Специфичность теста по разным*

исследованиям составляет 62,5%-95%. Исследование может проводиться на оба глаза или на глаз с наиболее выраженным птозом, пакет со льдом накладывается на 2 минуты. Холодовой тест оценивается как положительный при подъеме века более, чем на 2 мм [83–85]. *Холодовой тест обладает высокой отрицательной прогностической ценностью (отрицательный холодовой тест с вероятностью 94% исключает миастению)* [85].

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика при подозрении на конгенитальную миастению [23,42,80–82].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: *пациент с клинической картиной миастении, доказанным с помощью электродиагностических методов (ритмическая стимуляция нерва, ЭМГ ОМВ) нарушением нервно-мышечной передачи, но без антител к АХР и MuSK и без положительного эффекта патогенетической терапии должен быть направлен на генетическое тестирование* [23,42,80–82].

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-торакального хирурга для удаления вилочковой железы при выявлении тимомы [23,42,80–82].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).

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

Лечение миастении состоит из симптоматической и патогенетической терапии. К симптоматической терапии относятся антихолинэстеразные средства. К патогенетическим методам лечения – назначение ГКС, противоопухолевых препаратов и иммуномодуляторов, иммуноглобулинов нормальных человеческих, проведение плазмафереза, моноклональных антител, а также хирургического лечения – удаление вилочковой железы (тимэктомия). У детей методы лечения аналогичны тем, которые

применяются у взрослых и обычно очень эффективны с высокой частотой достижения ремиссии.

3.1 Консервативное лечение

3.1.1. Симптоматическое лечение МГ

В качестве препаратов, временно увеличивающих количество ацетилхолина в синаптической щели и, таким образом, улучшающих нервно-мышечную передачу применяются антихолинэстеразные средства – пиридостигмина бромид**.

- **Рекомендуется** пациентам с миастенией старше 18 лет назначение пиридостигмина бромида** в качестве симптоматической терапии первого ряда при МГ. Препарат принимается перорально. Разовая доза подбирается в зависимости от клинического эффекта и выраженности побочных холинергических явлений [21,86,87].

  Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарий: *начальная доза 30 мг до 4 раз в сутки на протяжении 2-4 дней. При нормальной переносимости и отсутствии побочных явлений разовую дозу увеличивают до 60 мг с кратностью приема до 4 раз в сутки на протяжение 5 дней. При необходимости можно увеличивать разовую дозу до 90 мг – до 4 приемов в сутки* [88]. *Разовая доза пиридостигмина бромида** при необходимости может быть увеличена до 120 мг, но при этом увеличивается риск развития побочных эффектов. Передозировка антихолинэстеразных средств может привести к снижению эффективности препарата и ухудшению течения миастении вплоть до развития холинергического криза, поэтому подбирая режим приема антихолинэстеразных средств следует регулярно мониторить М- и Н-холинергические побочные эффекты (дискомфорт и боли в живот, диарея, ринорея, бронхорея, снижение АД, мышечные подергивания, крампи и др.) и при их появлении и, тем более, нарастании - своевременно корректировать терапию, уменьшая дозировку или кратность приемов* [86]. *Оптимальной является доза, обеспечивающая баланс между отчетливым клиническим улучшением и минимальными холинергическими эффектами* [21].

При серонегативной МГ с антителами к MuSK ответ на терапию антихолинэстеразными средствами может быть менее выражен, чем у пациентов с АХР-позитивной формой заболевания [21,24].

При глазной форме миастении также может отмечаться ограниченный эффект от антихолинэстеразных средств. При этом птоз реагирует на терапию лучше, в то время как объем движений глазных яблок при приеме препарата часто полностью не восстанавливается [89].

При достижении ремиссии заболевания на фоне патогенетических методов лечения потребность пациента в антихолинэстеразных средствах может снижаться. В таких случаях необходимо корректировать прием антихолинэстеразных средств в зависимости от потребности [28].

- **Рекомендуется** пациентам с миастенией детского возраста назначение #пиридостигмина бромида** в качестве симптоматической терапии первого ряда при МГ. Препарат принимается перорально. Разовая доза подбирается в зависимости от клинического эффекта и выраженности побочных холинергических явлений [18].

  Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарий: *при лечении миастении у детей начальная доза антихолинэстеразных средств составляет 0,5–1 мг/кг каждые 5–6 часов во время бодрствования. Максимальный эффект наступает через 1-2 часа с окончанием действия через 5-8 часов. Максимальная доза у детей составляет 7 мг/кг/день, но ее необходимо оценивать у каждого пациента. Высокие дозы не приведут к улучшению состояния, напротив, возрастает риск развития холинергических реакций (признаков передозировки). Корректировка дозы необходима в течение курса лечения. В конечном итоге, доза антихолинэстеразных средств подбирается индивидуально для каждого пациента в зависимости от переносимости и достаточной эффективности. Пациенты, особенно подростки, и их родители должны активно сотрудничать с лечащим врачом и регулировать режим приема и дозировку антихолинэстеразных средств на протяжении всего дня в зависимости от симптомов* [18,90,91].

3.1.2. Патогенетическое лечение

К препаратам патогенетической терапии первого ряда относятся ГКС, оказывающие многосторонний ингибирующий эффект на иммунный ответ.

- **Рекомендуется** назначение #преднизолона** пациентам с МГ при недостаточной компенсации симптомов на фоне симптоматической терапии [6,86,88,92]. Препарат принимается перорально.

  Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарий: *терапевтическая доза* #преднизолона** *варьирует в пределах 0,75-1,5 мг/кг массы тела (60-100 мг)* [88]. *Препарат назначают по альтернирующей схеме (через день). Первоначально препарат можно назначать в терапевтической стартовой дозе [6]. Вместе с тем в ряде случаев при назначении больших доз ГКС в течение первых двух недель возможно ухудшение течения МГ* [93]*, что делает целесообразным начинать терапию #преднизолоном** с низких доз (5-25 мг) с постепенным титрованием до терапевтической* [6,86,88]. *Уменьшение выраженности симптомов в большинстве случаев начинает отмечаться уже через 2-6 недель после начала терапии* [86]. *Отчетливый клинический эффект достигается в течение 3-х месяцев* [88]. *Устойчивой ремиссии заболевания при назначении ГКС удается добиться в 70-80% случаев* [86]. *После достижения клинического эффекта дозу постепенно снижают до полной отмены или до низких поддерживающих доз, которые пациент принимает длительное время.*

  Терапия ГКС сопряжена с большим количеством возможных побочных эффектов, таким как набор веса, сахарный диабет, гипертония, язвенная болезнь желудка и 12-типерстной кишки, катаракта, глаукома, остеопороз и психические расстройства. В связи с этим при длительной терапии данными препаратами показано наблюдение пациента специалистами соответствующего профиля для профилактики, своевременного выявления и коррекции нарушений [88,94].

  *При ЮМГ терапия #преднизолоном** проводится в дозе 1 мг/кг/день перорально в виде однократного приема утром после еды. Наиболее рациональным является альтернирующий (через день) прием в случае легкой и средней тяжести миастении, а также тяжелых форм без поражения глоточной и дыхательной мускулатуры.*

  В случае тяжелого течения миастении необходимо назначение ежедневного приема ГКС с чередованием полной дозы и половины суточной дозы через день до

достижения стабилизации бульбарных и дыхательных расстройств; далее возможен переход на альтернирующий прием.

Данный подход позволяет существенно снизить выраженность побочных эффектов ГКС и позволяет избежать усиления мышечной слабости в первые 7–10 дней кортикостероидной терапии. Дальнейший прием ГКС по альтернирующей схеме осуществляется до достижения состояния, когда в день пропуска ГКС не наблюдается усиления мышечной слабости, что свидетельствует о восстановлении достаточных компенсаторных механизмов в нервно-мышечном соединении и развитии устойчивого противовоспалительного эффекта ГКС препаратов. Далее прием ГКС осуществляется до полной компенсации клинических проявлений. Снижение дозировки, вплоть до отмены (при возможности) должно осуществляться медленно и осторожно. Поддерживающая доза подбирается индивидуально.

Начало лечения глюкокортикоидами до удаления вилочковой железы позволяет снизить риски, сопутствующие хирургическому вмешательству и стабилизировать состояние пациента в целом в послеоперационнном периоде, в ожидании эффекта от операции.

Кроме перорального, возможен также парентеральный способ введения ГКС. Решение о способе введения ГКС должно приниматься лечащим врачом индивидуально для каждого пациента, в зависимости от клинической ситуации на момент принятия решения.

Использование ГКС при глазной форме миастении у детей остается спорным, особенно в препубертатном возрасте, из-за возможности спонтанной ремиссии, более доброкачественного течения, меньшей частоты прогрессирования до генерализованной формы, а также риска задержки роста. Однако в случае плохой реакции на антихолинэстеразных средств, возможно использовать ГКС, поскольку достигается хороший контроль симптомов при достаточно низких дозах. Двойное слепое рандомизированное исследование на взрослых продемонстрировало пользу ГКС при глазной форме миастении [18,90,91,95,96].

К препаратам патогенетической терапии второго ряда относятся противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы.

- **Рекомендуется** назначение азатиоприна** пациентам с МГ или в виде монотерапии или в комбинации с ГКС при недостаточном эффекте монотерапии ГКС(отсутствие

объективного увеличения мышечной силы, уменьшения бульбарных и дыхательных нарушений при достаточной дозировке препарата и длительности терапии);в случаях невозможности снизить поддерживающую дозу ГКС ниже 15-20 мг через день, при значимых побочных эффектах от терапии ГКС, затрудняющих длительный прием пациентом поддерживающих доз, а также у пациентов с сахарным диабетом или остеопорозом, у которых не удалось добиться быстрой ремиссии при терапии ГКС [26,88,97]. Препарат назначают перорально.

Уровень убедительности рекомендации С. (Уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарий: *типичная начальная доза азатиоприна** составляет 50 мг в день в течение одной недели, затем ее увеличивают на 50 мг каждую неделю до терапевтической дозы в 2-3 мг/кг в день, разделяя на 2-3 приема. Азатиоприн** обладает длительно развивающимся эффектом. Отчетливое клиническое улучшение наблюдается не ранее чем через 4-6 месяцев после начала приема препарата* [98]. *После достижения ремиссии целесообразно продолжать терапию по крайней мере в течение двух-трех лет, после чего под тщательным наблюдением с целью выявления рецидивов можно начать постепенное снижение дозы азатиоприна** до полной отмены* [26].

*Наиболее частыми побочными эффектами азатиоприна** являются лейкопения и гепатотоксичность. Необходимо регулярное проведение общего (клинического) анализа крови (форменные элементы), а также исследование уровня мочевины в крови, определение активности аланинаминотрансферазы, аспаптатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтрансферазы в крови и исследование общего билирубина в крови. В начале терапии на фоне повышения дозы азатиоприна** до терапевтической лабораторный мониторинг проводят еженедельно, а затем ежемесячно. При наличии лабораторных изменений дозу препарата стоит уменьшить* [88,94]].

В 10-20% случаев на начальных этапах лечения (первые 1-2 недели) может наблюдаться непереносимость в виде специфической лекарственной реакции, проявляющаяся повышением температуры и недомоганием, что требует немедленной и окончательной отмены приема препарата [94].

*При лечении ЮМГ назначение азатиоприна** также целесообразно в случае недостаточного (или отсутствия) ответа на ГКС (или в случае ограниченной*

*возможности использования ГКС, например при диабете) до удаления вилочковой железы или при отсутствии эффекта после удаления вилочковой железы. В такой ситуации азатиоприн** является препаратом первой линии выбора. Начальная доза составляет 1 мг/кг/день 1-2 раза в день, с постепенным увеличением дозы по 0,5 мг/кг/день каждые 2-4 недели до максимальной дозировки 2,5 мг/кг/день. Поддерживающая доза в 2,5 мг/кг/день, сохраняется в течение 10-12 месяцев, а затем очень медленно снижается до 1 мг/кг/день. Клинический эффект следует ожидать не ранее, чем через 3 месяца от начала приема. Продолжительность терапии может составлять до 2-х лет. В случае проявления побочных эффектов (лихорадка, тошнота, боль в животе, лейкопения) требуется немедленная отмена препарата* [18,90,91,99].

- **Рекомендуется** назначение #микофенолата мофетила** пациентам с МГ, у которых отмечается резистентность к терапии ГКС и азатиоприном** (отсутствие объективного увеличения мышечной силы, уменьшения бульбарных и дыхательных нарушений при достаточной дозировке препаратов и длительности терапии) или побочные эффекты, затрудняющие длительное ведение пациентов на данных препаратах. Препарат назначают перорально. Используется как в комбинации с ГКС, позволяя более успешно и безопасно снизить дозу ГКС до полной отмены, так и в виде монотерапии [100,101].

  Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 4).

  Комментарий: *терапевтическая доза #микофенолата мофетила** 1000-2000 мг в день за два приема* [94,100,101]. *Максимальный клинический эффект развивается при длительности лечения от 13 месяцев и более* [100–102].

  Учитывая риск развития побочных явлений, таких как лейкопения, анемия, панцитопения и агранулоцитоз, целесообразно проведение общего (клинического) анализа крови в первый месяц лечения дважды, затем ежемесячно [94,103].

  *Учитывая потенциальный тератогенный эффект от приема #микофенолата мофетила** целесообразно избегать назначения препарата женщинам, планирующим беременность или беременным. При незапланированной беременности целесообразна отмена препарата* [104].

  *Учитывая, что #микофенолата мофетил** практически не изучен применительно к ЮМГ, его следует рассматривать только как препарат второй линии и использовать, в случае если все другие виды терапии неэффективны или*

противопоказаны. Обычные побочные эффекты включают тошноту, рвоту, диарею и реже лейкопению. Также возможен риск развития мультифокальной прогрессирующей лейкоэнцефалопатии.

Назначать препарат пациентам детского возраста следует из расчета 600 мг/м2 в сутки. Поддерживающая доза составляет 1000-1500 мг в 2 приема в сутки. Рекомендуемая длительность приема 2-12 месяцев [18,90,91,99].

- **Рекомендуется** назначение #циклоспорина** пациентам с МГ в комбинации с ГКС или в виде монотерапии при недостаточном эффекте от приема ГКС и азатиоприна** (отсутствие объективного увеличения мышечной силы, уменьшения бульбарных и дыхательных нарушений при достаточной дозировке препаратов и длительности терапии), а также при побочных эффектах, затрудняющих длительное ведение пациентов на данных препаратах[97,105–108]. Препарат назначают перорально.

  Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 4).

  Комментарий: *для пациентов старше 18 лет начальная доза* #циклоспорина** *составляет 3-4 мг/кг в сутки, разделенные на 2 приема* [94,109,110]. *Отчетливый клинический эффект у большинства пациентов наблюдается через 6 месяцев, однако в некоторых случаях улучшение может отмечаться на более ранних сроках лечения – начиная с 3 недель приема препарата* [105]. *После достижения устойчивого клинического улучшения доза может быть снижена до 2-2,5 мг/кг в сутки* [111].

  *Наиболее частыми побочными эффектами при приеме #циклоспорина** являются нефротоксичность и артериальная гипертензия. Необходимо регулярное исследование креатинина крови и мониторинг АД* [94].

  *В детской практике использование #циклоспорина** также возможно рассматривать в случае отсутствия эффекта после удаления вилочковой железы, на фоне приема азатиоприна** и, вообще, рефрактерного течения ЮМГ. #Циклоспорин** вводится в схему лечения в качестве второго препарата совместно с ГКС. Начальная доза из расчета 2,5 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема. Следует контролировать концентрацию #циклоспорина** в крови раз в неделю в первый месяц приема, а далее, при достижении рабочей концентрации 100-150 нг/мл, раз в месяц. Также необходим ежемесячный контроль мочевины и*

*креатинина в крови, т.к. #циклоспорин** нефротоксичен. Длительность приема, при хорошей переносимости, может достигать 1-2 лет. При достижении хорошего клинического эффекта, на фоне приема #циклоспорина** следует проводить постепенное снижение дозы ГКС, вплоть до отмены (при возможности)* [90,91,108].

- **Рекомендуется** назначение #метотрексата** пациентам с МГ старше 18 лет в качестве средства третьей линии в комбинации с ГКС при недостаточном эффекте от приема ГКС и азатиоприна** (отсутствие объективного увеличения мышечной силы, уменьшения бульбарных и дыхательных нарушений при достаточной дозировке препаратов и длительности терапии), а также при побочных эффектах, затрудняющих длительное ведение пациентов на данных препаратах [94,112,113]. Препарат назначают перорально.

  Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарий: *для пациентов старше 18 лет начальная доза 10 мг/нед с постепенным увеличением до 20-25 мг/нед в течение 2 месяцев* [94,102]. *Устойчивый эффект в большинстве случаев отмечается через 10-12 месяцев приема препарата* [112]. *После стабилизации состояния возможно медленное и осторожное снижение дозы* [110].

  *Наиболее частыми побочными эффектами при приеме #метотрексата** являются гепатотоксичность, язвенный стоматит, лейкопения, анемия* [111]. *Показано регулярное проведение общего (клинического) анализа крови и определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтрансферазы в крови и исследование общего билирубина в крови. Для профилактики стоматита у пациентов старше 18 лет целесообразно назначение фолиевой кислоты** в дозе 1 мг/сут* [94]. *К более редкому осложнению относят фиброз легких, что требует осторожности при назначении препарата пациентам с заболеваниями легких* [94]. *Учитывая, что #метотрексат** обладает тератогенным действием, его применения следует избегать у женщин беременных или планирующих беременность. во время беременности и кормления грудью. Кроме того, препарат обладает мутагенным действием, поэтому перед его назначением мужчинам целесообразно обсудить возможность сохранения спермы* [110].

- **Рекомендуется** назначение #такролимуса** пациентам с МГ в комбинации с ГКС или в виде монотерапии в случаях рефрактерной МГ к препаратам первого и второго ряда или при невозможности продолжить терапию препаратами первого и второго ряда в связи с развитием побочных эффектов или наличием противопоказаний, а также пациентам, принимающим высокие поддерживающие дозы ГКС, ассоциированные с высоким риском развития осложнений. Препарат назначают перорально [114–118].

  Для взрослой популяции Уровень убедительности рекомендации А (Уровень достоверности доказательств - 2).

  Для детской популяции Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 4).

  Комментарий: *для пациентов старше 18 лет начальная суточная доза #такролимуса** составляет 3 мг/сутки (два раза в день). В дальнейшем, в зависимости от клинического эффекта, концентрации препарата в крови и осложнений, суточную дозу можно снизить до 2 мг или увеличить до 4 мг. Клинический эффект начинает появляться в течение 1-3 месяцев, максимальный эффект достигается через 6-12 месяцев от начала терапии* [114–119].

  *Пациентам детского возраста #такролимус** назначают в начальной суточной дозе 0,05 мг/кг/сут (два раза в день). При недостаточном эффекте дозу можно увеличить до 0,1 мг/кг/сут (максимум <4 мг/сут)* [118].

  *Наиболее частыми побочными эффектами, развивающимися при приеме #такролимуса** являются повышение глюкозы, нейтрофилия, гипомагниемия, гиперлипидемия, респираторные инфекции, артериальная гипертензия, расстройства ЖКТ, реже развиваются неврологические проявления в виде тремора и парестезий. Побочные эффекты являются обратимыми и проходят при снижении дозировки или при отмене препарата* [119]. *При назначении препарата следует проводить регулярный общий (клинический) анализ крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, определение активности аланинаминотрансферазы, аспаптатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтрансферазы в крови и исследование общего билирубина в крови, исследование уровня мочевины и креатинина в крови , исследование уровня калия в крови, исследование уровня натрия в крови, регистрация электрокардиограммы*,

контроль АД [119,120]. *Целесообразно регулярно исследовать концентрацию такролимуса в крови, целевые показатели которой должны составлять 4,0-10,0 нг/мл. В указанном диапазоне концентрации отмечается клинический эффект при минимальном риске развития побочных явлений* [121]. *Необходимо учитывать, что при одновременном приеме #такролимуса** с препаратами, влияющими на активность цитохромома CYP3A4 возможно изменение концентрации такролимуса в плазме* [122].

- **Рекомендуется** назначение иммуноглобулинов нормальных человеческих для внутривенного введения в качестве краткосрочной патогенетической терапии у пациентов с жизнеугрожающими симптомами МГ, такими как выраженные бульбарные нарушения и нарастающая дыхательная недостаточность, резистентными к базовой патогенетической терапии и требующих быстрого ответа на лечение, а также в качестве предоперационной подготовки перед удалением вилочковой железы в случае выраженной симптоматики, требующей компенсации перед хирургическим лечением [123–130].

  Уровень убедительности рекомендации А (Уровень достоверности доказательств - 1).

  Комментарий: *для пациентов старше 18 лет универсальный протокол введения #иммуноглобулина человека нормального** – суммарная доза на курс 2 г/кг, вводимая ежедневно в течение 5 дней (0,4 г/кг в день). Клиническое улучшение развивается через 10-14 дней и сохраняется в течение 4-18 недель* [114–119].

  Инфузию следует начинать со скорости 0,5–1 мл/кг/час в течение первых 15–30 минут. При отсутствии побочных реакций скорость можно постепенно увеличивать каждые 15–30 минут до максимальной - 3–6 мл/кг/час [131]. *Наиболее частыми побочными эффектами при введении иммуноглобулинов нормальных человеческих являются лихорадка, тошнота, головная боль, местные кожные реакции, как правило, носящие умеренный характер. В редких случаях возможны такие серьезные побочные эффекты, как острая почечная недостаточность, гемолитическая анемия, тяжелые аллергические реакции, тромбоэмболические осложнения* [123,131,132].

  При ЮМГ иммуноглобулины нормальные человеческие также следует использовать при лечении обострений или для стабилизации состояния перед удалением вилочковой железы. Также он эффективен в качестве поддерживающей

*терапии. Доза #иммуноглоблина человека нормального** при ЮМГ составляет 1 г/кг/курс внутривенно капельно* [133–135].

- **Рекомендуется** назначение экулизумаба** пациентам старше 18 лет с рефрактерным течением серопозитивной формы МГ, недостаточно реагирующей на остальные методы лечения (отсутствие объективного увеличения мышечной силы, уменьшения бульбарных и дыхательных нарушений или непереносимость терапии при достаточной дозировке препаратов и длительности терапии ГКС, противоопухолевыми препаратами и иммуномодуляторами, а также и иммуноглобулинами нормальными человеческими [136–139].

  Уровень убедительности рекомендации А (Уровень достоверности доказательств - 2).

  Комментарий: *препарат вводят внутривенно капельно в течение 35 мин. В настоящее время рекомендуемый режим дозирования - 900 мг в первый день лечения, с повтором через неделю в течение первых четырех доз. С 4-й недели доза увеличивается до 1200 мг и вводится каждые две недели для поддержания* [136,140]. *Первый эффект может наблюдаться уже на 1 месяце терапии и в большинстве случаев проявляется в течение 3 месяцев от начала лечения* [136].

  *К наиболее частым побочным явлениям, возникающим на фоне лечения экулизумабом** относятся головная боль, инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. Наиболее серьезным возможным осложнением является менингококковая инфекция* [136]. *Введение препарата противопоказано пациентам, имеющим текущее инфекционное заболевание, вызванное N. meningitidis, а также пациентам, которые не вакцинированы против менингококковой инфекции за исключением случаев, когда риск отсрочки лечения экулизумабом** перевешивает риск развития менингококковой инфекции* [136]. *Пациенты должны быть иммунизированы менингококковыми вакцинами (J07AH Вакцины для профилактики менингита) по крайней мере за 2 недели до введения первой дозы экулизумаба**, и, если необходимо немедленно начать прием экулизумаба**, пациентам необходимо провести профилактику антибактериальными препаратами системного действия в течение 2 недель* [136].

- **Рекомендуется** назначение равулизумаба пациентам старше 18 лет с рефрактерным течением серопозитивной формы МГ, недостаточно реагирующей на остальные

методы лечения (отсутствие объективного увеличения мышечной силы, уменьшения бульбарных и дыхательных нарушений или непереносимость терапии при достаточной дозировке препаратов и длительности терапии ГКС, противоопухолевыми препаратами и иммуномодуляторами, а также и иммуноглобулинами нормальными человеческими) [141–143]. Препарат вводят внутривенно капельно.

Уровень убедительности рекомендации А (Уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: *дозировка зависит от массы тела. В первый день терапии вводится начальная доза, составляющая для пациентов с массой тела от ≥40 до <60 кг - 2400 мг, для пациентов от ≥60 до <100 кг - 2700 мг; для пациентов с массой более 100 кг - 3000 мг. Далее на 15 день с последующим повтором через каждые 8 недель вводят поддерживающую дозу, составляющую для пациентов от 40 до <60 кг – 3000 мг, от ≥60 до <100 кг - 3300 и при массе тела более 100 кг - 3600 мг* [141,144]. *Первый эффект может наблюдаться уже через 2-4 недели после начала терапии* [142]. *Наиболее частые побочные эффекты от терапии – головная боль, диарея и тошнота* [143]. *К серьезным возможным осложнением лечения равулизумабом относится менингококковая инфекция, для уменьшения риска развития которой все пациенты должны быть вакцинированы против менингококковой инфекции в течение 3 лет терапии или за 2 недели до момента начала лечения. В случае, если терапия равулизумабом была начата менее чем через 2 недели после вакцинации, пациенту назначается профилактический курс антибактериальных препаратов системного действия на протяжении 2 недель после вакцинации* [142,144].

- **Рекомендуется** назначение #ритуксимаба** пациентам с рефрактерным течением серопозитивной формы МГ, недостаточно реагирующей на остальные методы лечения(отсутствие объективного увеличения мышечной силы, уменьшения бульбарных и дыхательных нарушений или непереносимость терапии при достаточной дозировке препаратов и длительности терапии ГКС, противоопухолевыми препаратами и иммуномодуляторами, а также и иммуноглобулинами нормальными человеческими) [145–147]. Препарат вводится внутривенно капельно.

  Уровень убедительности рекомендации А (Уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: *у пациентов старше 18 лет наиболее распространенный режим введения #ритуксимаба** - 375 мг/м^2 еженедельно – в течение 4 недель, положительный эффект может наблюдаться через 1-3 месяца. Введение может быть повторено при необходимости через 6 месяцев* [94,145–147].

Введение препарата проводится под наблюдением в стационаре при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий. К наиболее частым побочным эффектам относятся кожная сыпь, зуд, боль в горле, головная боль, тошнота, озноб, артериальная гипотензия; аллергические реакции, анемия, лейкопения, тромбоцитопения [94,148,149]. *Одним из редких, но потенциально фатальных осложнений терапии #ритуксимабом** является прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, связанная с реактивацией JC-вируса (ДНК-содержащий вирус из семейства полиомавирусов)* [150]. *Пациентам старше 18 лет перед каждой инфузией препарата #Ритуксимаб** показан пероральный прием #парацетамола** 1000 мг для профилактики головной боли и #дифенгидрамина** 25 мг для профилактики кожного зуда* [94,148]. *В течение курса лечения целесообразно ежемесячное проведение общего (клинического) анализа крови* [94].

*При ЮМГ также возможно использование #Ритуксимаба** в случае рефрактерного течения заболевания, отсутствия эффекта на фоне приема ГКС после удаления вилочковой железы, неэффективности других цитотоксических препаратов. Педиатрическая литература по #ритуксимабу** как правило, показывает благоприятные результаты при лечении рефрактерного ЮМГ. Режим дозирования: 375 мг/м2 раз в неделю, в течение 4х недель. Длительность лечения определяется клинической картиной и может составлять от 1 до 2 лет (2-3 курса)* [18,151–154].

- **Рекомендуется** отмена терапии моноклональными антителами, если миастения возникла на фоне их применения [36].

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств – 2).

3.2. Методы экстракорпоральной гемокоррекции

Применение неселективного плазмафереза (плазмообмен - ПО), полуселективного плазмафереза (плазмофильтрация каскадная - КПФ) и селективного афереза

(иммуносорбция - ИС) показано в качестве патогенетической терапии миастении гравис для пациентов с тяжелым обострением заболевания при наличии жизнеугрожающих симптомов, таких как выраженные бульбарные нарушения и нарастающая дыхательная недостаточность, при резистентности к базовой патогенетической терапии или в качестве предоперационной подготовки перед удалением вилочковой железы [155–158]. ПО/КПФ/ИС могут использоваться в качестве терапии первой линии МГ, в качестве монотерапии или в сочетании с другими методами патогенетической терапии (глюкокортикоиды, иммуноглобулины нормальные человеческие, противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы). ПО, КПФ и ИС продемонстрировали равную эффективность в лечении МГ [159,160]. Выделяют два режима проведения ПО/КПФ/ИС при МГ: 1) краткосрочное лечение - применяется при миастенических кризах и обострениях МГ с жизнеугрожающими симптомами (тяжелая генерализованная мышечная слабость, выраженные бульбарные нарушения, нарастающая дыхательная недостаточность). Также используется для предоперационной подготовки перед удалением вилочковой железы. Курс краткосрочного лечения составляет 3-6 сеансов, проводимых ежедневно или через день в течение 10-14 дней. Ежедневные и чередневные протоколы обладают одинаковой эффективностью и безопасностью [127]. Клиническое улучшение обычно развивается через 1-12 дней и сохраняется в течение 4-12 недель [161]. 2) долгосрочное лечение - используется для поддержания частичной или полной ремиссии МГ у пациентов с частыми обострениями (более 2 обострений в год), при резистентности или непереносимости медикаментозной терапии или как дополнение к кортикостероидной терапии [162]. Выделяют несколько режимов долгосрочного лечения: 1 сеанс в неделю, 1 сеанс в две недели или 1 сеанс каждые 4-6 недель до улучшения клинических симптомов [162]. При проведении ПО/КПФ/ИС возможно развитие следующих осложнений легкой и умеренной тяжести, таких как симптомы гипотензии (пресинкопе/синкопе, тахикардия), цитратные реакции (парестезии, мышечные судороги, мышечные подергивания, гипокальциемия), головная боль, тошнота и редких тяжелых осложнений: аллергические (анафилактический шок, бронхоспазм), тромботические (тромбоз глубоких вен, ТЭЛА), сердечные (желудочковая аритмия, острая ЛЖ недостаточность), инфекционные (бактериемия, сепсис) осложнения [123–125,161,163,164].

- **Рекомендуется** применение плазмообмена в качестве патогенетической терапии МГ [156].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *начало ПО на ранней стадии обострения дает значительно лучшие клинические результаты и сокращает продолжительность госпитализации по сравнению с более поздним началом лечения. Отсрочка терапии ПО более чем на 2 дня от момента госпитализации может привести к увеличению частоты осложнений и смертности, поэтому безотлагательное начало лечения оправдано* [165]. *Целесообразно инициировать или продолжить проведение иммуносупрессивной терапии совместно с началом ПО для контроля за обострениями МГ и предотвращения эффекта рикошета после ПО* [156,166]. *ПО и иммуноглобулины нормальные человеческие одинаково эффективны при лечении обострений МГ, за исключением формы МГ с антителами к MuSK, где ПО превосходит иммуноглобулины нормальные человеческие. Выбор метода лечения зависит от сопутствующих заболеваний пациента, переносимости и доступности методов* [10,124,127,167–170]. *Пожилым людям и людям со сложными сопутствующими заболеваниями, включая острую дыхательную недостаточность, лучше применять внутривенное введение иммуноглобулинов нормальных человеческих* [165]. *Технические характеристики:перфузируемый объем плазмы за 1 сеанс равен 1-1,5 объёма циркулирующей плазмы (ОЦП); замещающая жидкость - полиэлектролитные растворы, альбумин**, свежезамороженная плазма.*

Показания к применению ПО при ЮМГ также аналогичны показаниям к введению иммуноглобулинов нормальных человеческих - в основном при лечении обострений и обеспечении стабильности перед операцией. Благоприятные результаты также были отмечены при ЮМГ с антителами к MuSK. Типичный курс лечения составляет 3–5 обменов через день и требует установки центрального венозного катетера. За 1 сеанс плазмообмен должен составлять не менее 1 ОЦП. Основным ограничивающим фактором у маленьких детей является неадекватный венозный доступ, поэтому внутривенное введение иммуноглобулинов нормальных человеческих может быть более практичным в этой ситуации [10,124,135].

- **Рекомендуется** пациентам старше 18 лет проведение плазмофильтрации каскадной (КПФ) в качестве патогенетической терапии МГ [171].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *преимуществами данного метода являются высокая селективность, снижение объема плазмозамещающих растворов, снижение риска аллергических и инфекционных осложнений, иммуномодулирующее действие. КПФ значительно сокращает сроки госпитализации, уменьшает количество антител к ацетилхолиновым рецепторам и время для достижения ремиссии* [172]. *Ежедневные сеансы КПФ могут быть более эффективными при лечении пациентов с поздним дебютом МГ* [170]. *КПФ в сочетании с пероральным применением глюкокортикоидов оказывает более выраженный терапевтический эффект по сравнению с монотерапией глюкокортикоидами*[171]. *Технические характеристики: перфузируемый объем плазмы за 1 сеанс равен 1-1,5 ОЦП; используются фракционаторы плазмы с фильтрами малого или среднего размера пор (10нм, 20нм); замещающая жидкость – альбумин** или свежезамороженная плазма.*

- **Рекомендуется** проведение иммуносорбции (ИС) в качестве патогенетической терапии МГ у пациентов старше 18 лет [173].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

  Комментарий: *преимуществами данного метода являются высокая селективность (иммуноглобулины, иммунные комплексы и факторы свертывания крови адсорбируются в меньшей степени, чем при ПО), низкая частота побочных эффектов, отсутствует необходимость применять плазмозамещающие растворы. Применение КПФ и ИС укорачивало время наступления ремиссии по сравнению с иммуноглобулинами нормальными человеческими* [173,174]. *Технические характеристики: перфузируемый объем плазмы за 1 сеанс равен 0,5-1 ОЦП; замещающая жидкость не требуется.*

3.3. Хирургическое лечение МГ

- **Рекомендуется** проведение удаления вилочковой железы пациентам с гиперплазией тимуса с рефрактерным течением серопозитивной формы МГ, при недостаточной эффективности монотерапии ГКС, комплексной терапии ГКС и противоопухолевых

препаратов и иммуномодуляторов или побочных эффектах от проводимой терапии, делающих затруднительными длительный прием препаратов [8,175–179].

Уровень убедительности рекомендации В (Уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: *оперативное вмешательство проводится планово с предварительной стабилизацией состояния в случае тяжелого течения МГ при помощи проведения курса плазмафереза, внутривенного введения иммуноглобулинов нормальных человеческих или усиления иммуносупрессивной терапии* [94,175,179,180]. *Достоверных преимуществ расширенного трансстернального метода перед менее инвазивными методиками операции не выявлено, поэтому целесообразно использование малоинвазивных вмешательств (торакоскопическое или робот-ассистированное удаление вилочковой железы)* [180]. *Эффект от лечения наступает в течение 1 года после вмешательства в виде уменьшения необходимой дозы и продолжительности терапии иммуносупрессивными препаратами, а также уменьшения количества обострений заболевания. Наиболее хорошие результаты отмечаются у пациентов до 65 лет, имеющих небольшую длительность заболевания МГ (до 5 лет)*[27].

Удаление вилочковой железы также проводится при серопозитивной ЮМГ. Она однозначно показана пациентам подросткового возраста, с генерализованной формой миастении с бульбарными нарушениями, среднетяжелого или тяжелого течения, а также при наличии в анамнезе миастенического криза.

В подавляющем большинстве случаев (около 70%) удаление вилочковой железы при ЮМГ приводит к достижению стойкой длительной ремиссии, а в некоторых случаях возможна полная отмена всех препаратов. Особое внимание следует уделять маленьким детям; вероятность ремиссии наиболее высока в этой популяции. Перед удалением вилочковой железы также должна быть достигнута максимальная компенсация бульбарных и дыхательных нарушений [18,181–185].

- **Рекомендуется** проведение удаления вилочковой железы пациентам с серопозитивной формой МГ при наличии тимомы [86,177,179].

  Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарий: *оперативное вмешательство проводится планово с предварительной стабилизацией состояния в случае тяжелого течения МГ при*

помощи проведения курса плазмафереза, внутривенного введения иммуноглобулинов нормальных человеческих или усиления иммуносупрессивной терапии [94,175,179,180]. *При наличии тимомы с опухолью удаляется вся ткань тимуса* [94,179]. *При тимомах расширенная трансстернальная методика может быть целесообразна при наличии инвазивного роста, выраженного спаечного процесса и риска массивного кровотечения, которое сложно контролировать при применении малоинвазивных техник. В остальных случаях предпочтение следует отдавать малоинвазивным методикам (торакоскопическое и робот-ассистированное удаление вилочковой железы)* [186].

3.4. Лечение МГ при беременности

МГ не является заболеванием, передающимся по наследству, и потому семья может иметь полноценных здоровых детей. Единственным ограничением может служить тяжесть самой МГ, но в условиях компенсации заболевания и это ограничение снимается. Более того, у многих женщин, больных миастенией, во время беременности развивается ремиссия, и они либо совсем не нуждаются в приеме антихолинэстеразных средств, либо принимают минимальные дозы. Возможны некоторые ухудшения состояния на поздних сроках беременности. Крайне редко могут возникать ухудшения состояния, требующие прерывания беременности. Значительно более сложным является ранний послеродовой период, в котором около 30% женщин отмечает ухудшение течения миастении.

- **Рекомендуется** прием #пиридостигмина бромида** в качестве симптоматической терапии миастении во время беременности так же, как и вне беременности. Препарат не проникает через плаценту в значительных количествах. О пороках развития плода не сообщалось [187–189].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

  Комментарий: *следует избегать парентеральное введение антихолинэстеразных средств, особенно в третьем триместре из-за риска преждевременных родов* [190].

- **Рекомендуется** пациенткам с МГ во время беременности продолжать терапию пероральными ГКС [191–193].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: *#преднизолон** в качестве патогенетической терапии миастении во время беременности считается безопасным, но должен применяться в наименьших эффективных дозах. Следует избегать доз, превышающих 20 мг перорально в сутки #преднизолона** у беременных и кормящих женщин.[205]. Данные по безопасности основаны на исследованиях, проведенных с помощью регистров, включающие большое количество беременных женщин, а также долгосрочных клинических наблюдениях. Крупное исследование на основе датского регистра не выявило повышенного риска возникновения пороков развития, в том числе расщелины неба, которое выявлялось в более старых исследованиях* [194,195]. *Ретроспективное исследование, проведенное в Австралии, также не выявило повышенного риска расщелины неба или дефектов нервной трубки плода, однако в этом исследовании наблюдался повышенный риск врожденных аномалий урогенитального тракта у женщин с экстракорпоральным оплодотворением* [196]. *#Преднизолон** является предпочтительным, так как метаболизируется плацентой и только 10% попадает в кровоток плода* [197–201]. *Необходимо учитывать, что использование высоких доз ГКС увеличивает риск развития гестационного диабета и артериальной гипертензии у матери. Также прием высоких доз ГКС во время беременности может быть ассоциирован с задержкой внутриутробного развития, преждевременными родами и излитием околоплодных вод* [195,202–204].

- **Рекомендуется** пациенткам с МГ при беременности в случае недостаточной эффективности симптоматической терапии антихолинэстеразными средствами назначение #преднизолона** в дозе менее 20 мг в сутки кроме тяжелых случаев с риском миастенического криза, MGFA IIIB и выше [195,202,205].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** пациенткам с МГ при беременности в случае недостаточной компенсации симптомов заболевания при лечении глюкокортикоидами рассмотреть терапию следующими противоопухолевыми препаратами и иммуномодуляторами: #азатиоприн** в дозе 75 мг/сут, перорально. [206,207,209]..

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: *в исследованиях на животных был выявлен тератогенный эффект #азатиоприна** при введении в дозах, аналогичных дозе для человека. Однако клинические данные не подтвердили наличия тератогенного эффекта при применении данного препарата у людей. #Азатиоприн** считается безопасным во время беременности* [208,209].

- **Рекомендуется** женщинам с миастенией, планирующим беременность, воздержаться от патогенетической терапии препаратами #метотрексат**, #микофенолата мофетил** и циклофосфамид** [210].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- **Рекомендуется** пациенткам с МГ фертильного возраста, получающим терапию противоопухолевыми препаратами и иммуномодуляторами использовать эффективные методы контрацепции [201,211].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

  Комментарий: *если женщина не планирует беременность, следует использовать эффективные методы контрацепции, чтобы свести к минимуму вероятность воздействия на плод потенциально вредных лекарственных препаратов в случае незапланированной беременности* [201,211].

Рекомендуется отмена **#***метотрексата***, #микофенолата мофетила***[201,211] и *циклофосфамида*** [201] при планировании беременности.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *#микофенолата мофетил** следует прекратить как минимум за 6 недель до наступления беременности. #Метотрексат** и циклофосфамид** следует прекратить по крайней мере за 3 месяца до планируемой беременности* [212–215].

- **Не рекомендуется** назначать женщинам с миастенией при преэклампсии/эклампсии магния сульфат**[216,217].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *магния сульфат** противопоказан пациенткам с миастенией при преэклампсии/эклампсии, так как может спровоцировать миастенический криз. Если развивается судорожный приступ, вызванный эклампсией, вместо магния сульфата** можно использовать соответствующие противоэпилептические препараты(N03)* [216,217].

3.5.Анестезия при МГ

Пациентам с МГ в состоянии ремиссии в случае необходимости оперативных вмешательств не противопоказано проведение общей анестезии. При планировании анестезиологического пособия и оперативного вмешательства требуется предварительная стабилизация состояния пациента, компенсация симптомов миастении за счет патогенетической терапии с целью предупреждения нарастания генерализованной мышечной слабости и необходимости в длительной вентиляционной поддержке в послеоперационном периоде. Необходимо проведение тщательного предоперационного обследования пациента с МГ, обязательна клиническая оценка врачами разного профиля (врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-хирург, врач-кардиолог, врач-пульмонолог, врач-невролог), проведение респираторных тестов [218–222]. Пероральные антихолинэстеразные средства, если это необходимо, должны применяться на протяжении всего предоперационного периода, за исключением утра в день операции, поскольку они могут взаимодействовать с миорелаксантами и усиливать бронхиальную секрецию [218,221,222].

- **Рекомендуется** избегать применения производных бензодиазепина и опиоидов в качестве премедикации [218–221].

Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: *применение седативных препаратов (диазепам**) и опиоидов может оказывать угнетающее влияние на функцию дыхания пациентов с МГ. В случае необходимости применения опиоидов – их назначают крайне осторожно. Пациентам старше 1 года предпочтение стоит отдавать ремифентанилу и фентанилу**. Препараты необходимо назначать в минимально возможной дозе и аккуратно титровать* [218,223,224].

- **Рекомендуется** избегать применения деполяризующих миорелаксантов во время хирургического вмешательства [218–222].

  Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарий: *возможно осторожное применение недеполяризующих миорелаксантов короткого действия (пациентам старше 1 месяца - рокурония бромид**). Стандартная рекомендуемая начальная доза рокурония бромида** для пациентов любого возраста составляет 0,6 мг/кг, поддерживающая для пациентов старше 18 лет - 0,1-0,2 мг/кг, для детей - 0,075–0,125 мг/кг.* [186,225]. *Возможно использование сугаммадекса** для устранения нейромышечной блокады, вызванной рокурония бромидом** или векурония бромидом для устранения нервно-мышечной блокады, вызванной рокурония бромидом** или векурония бромидом, а также у детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет для устранения нервно-мышечной блокады, вызванной рокурония бромидом**. Показано, что его применение связано с меньшим риском развития миастенического криза после удаления вилочковой железы* [226–228].
- **Рекомендуется** пациентам старше 18 лет при планировании ингаляционного наркоза применение ингаляционных анестетиков, таких как севофлуран**, в качестве тотальной внутривенной анестезии - использование пропофола**[229–232].

  Уровень убедительности рекомендации В (Уровень достоверности доказательств - 2).

  Комментарий: *анестезия пропофолом** и севофлураном** без миорелаксантов у пациентов с МГ обеспечивает безопасные и эффективные условия для проведения удаления вилочковой железы торакоскопическим методом. Севофлуран** дает более высокий уровень интраоперационной мышечной релаксации, чем пропофол***[229–232]. *Применение натрия оксибутирата** целесообразно избегать* [218,223,224].

- **Рекомендуется** пациентам старше 18 лет проведение местной и регионарной анестезии в случае необходимости проведения вмешательств под локальной анестезией [233–235].

  Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: *проведение местной или регионарной анестезии позволяет избежать в интраоперационном периоде применения общей анестезии, опиоидов, снотворных и седативных средств, в послеоперационном периоде - купировать болевые синдромы. При необходимости также возможно использование эпидуральной и спинальной анестезия. Показано использование местных анестетиков амидного ряда (бупивакаин**, мепивакаин (у детей старше 4 лет, массой тела более 20 кг), ропивакаин**, лидокаин**). Местные анестетики группы эфиров аминобензойной кислоты (прокаин**) следует избегать* [233–235].

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** проводить услуги по медицинской реабилитации пациента с заболеваниями нервной системы для пациентов с миастенией, включая физические и дыхательные упражнения, а также упражнения на поддержание равновесия [236].

  Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательства 2).

  Комментарий: *умеренная физическая активность не вызывает побочных эффектов и показана для пациентов с легкой и среднетяжелой формами заболевания (MGFA IIA и IIB)* [236].

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

- **Рекомендуется** у пациентов с МГ старше 18 лет тщательно контролировать прием лекарственных препаратов и осторожно уменьшать дозировку при терапии противоопухолевыми препаратами и иммуномодуляторами, с целью поддержания стабильного состояния и снижения риска обострения заболевания и возникновения миастенических кризов [237,238].

  Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательства 4).

- **Рекомендуется** у пациентов с МГ старше 18 лет акцентировать внимание на профилактике и раннем лечении инфекций у пациентов с миастенией [237,238].

  Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательства 4).

  Комментарий: *важно применять комплексное лечение сопутствующих заболеваний, увеличивающих риск инфекций и строго следовать протоколам вакцинации.*

6. Организация медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

Плановая госпитализация

1) Введение иммуноглобулинов нормальных человеческих, экулизумаба**, равулизумаба, #ритуксимаба**, а также проведение плазмафереза проводится в условиях стационара.
2) Начало терапии ГКС у пациентов, имеющих тяжелое течение миастении с бульбарными и дыхательными нарушениями в связи с возможным первоначальным ухудшением состоянием на фоне ГКС.

Экстренная госпитализация

1) Наличие нарастающих бульбарных и дыхательных нарушений, являющихся потенциальной угрозой для развития криза.
2) Кризовое течение миастении

Показания к выписке пациента из медицинской организации

Стабилизация состояния пациента с устойчивым восстановлением функции дыхания и бульбарных нарушений.

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

Миастения с ранним началом в 3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, в данную категорию попадают женщины фертильного возраста [239]. Прежде, чем начинать терапию у пациенток этого возраста, следует уточнить репродуктивные планы. Выбор подходящего варианта лечения требует баланса между риском воздействия на плод и риском ухудшения. Проведение консультации по вопросам планирования беременности для пациенток детородного возраста является целесообразным. Следует рассмотреть проведение удаления вилочковой железы женщинам репродуктивного возраста до наступления беременности, так как это может снизить риск ухудшения миастенических симптомов во время беременности и возникновения транзиторной неонатальной миастении [240,241].

Большинство миастенических кризов обусловлено специфическими причинами, среди которых наиболее распространены респираторные инфекции [242]. В роли провоцирующих факторов могут также выступать хирургическое вмешательство, беременность, несоблюдение режима терапии, лекарственные средства, ухудшающие течение миастении, вакцинации, эмоциональный стресс. Тем не менее, у 30-40% пациентов выявить конкретный инициирующий фактор не удается [243]. В результате воздействия провоцирующего фактора развивается значительное ухудшение нервно-мышечной передачи, вызванной аутоиммунным процессом, который приводит к критическому дефициту ацетилхолина в синаптической щели. Количество сопутствующих заболеваний, необходимость проведения интубации, продолжительная механическая вентиляция и миастенический криз, вызванный инфекцией, ассоциируются с неблагоприятным исходом [237,238].

Правильная диагностика, своевременное и адекватное лечение приводит к ремиссии заболевания более чем у 80% пациентов с миастенией.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	Пациенту при подозрении на миастению при постановке диагноза проведен прием (осмотр, консультация) врача-невролога с исследованием силы мышц по шкале MRC, оценкой глазодвигательных и бульбарных нарушений, характера распределения парезов, и симптома патологической утомляемости.	Да/нет
	Определена степень тяжести по классификации MGFA	Да/нет
	Проведена ритмическая стимуляция и/или ЭМГ ОМВ	Да/нет
	При сомнениях в диагнозе определение содержания антител к рецептору ацетилхолина и MuSK	Да/нет
	Проведено компьютерная томография средостения или магнитно-резонансная томография средостения для исключения новообразований вилочковой железы	Да/нет
	В качестве терапии первого ряда назначен #пиридостигмина бромид**	Да/нет
	При недостаточном эффекте от пиридостигмина бромида** назначены ГКС	Да/нет
	При недостаточности или непереносимости ГКС назначены противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы.	Да/нет
	При наличии тимомы пациенту проведен прием (осмотр, консультация) врача-торакального хирурга.	Да/нет
	При неэффективности ГКС, а также противоопухолевых препаратов и иммуномодуляторов или при тяжелом течении МГ, сопровождающемся нарушениями дыхания и бульбарными нарушениями с угрозой развития миастенического криза проведение курса иммуноглобулинов нормальных человеческих или экстракорпоральной геммокоррекции	Да/нет

Список литературы

1. Punga A.R. et al. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders // Lancet Neurol. Elsevier, 2022. Vol. 21, № 2. P. 176–188.
2. Verschuuren J.J.G.M. et al. Advances and ongoing research in the treatment of autoimmune neuromuscular junction disorders // Lancet Neurol. Elsevier, 2022. Vol. 21, № 2. P. 189–202.
3. Mantegazza R., Bernasconi P., Cavalcante P. Myasthenia gravis : from autoantibodies to therapy. 2018. P. 517–525.
4. Cetin H., Vincent A. Pathogenic Mechanisms and Clinical Correlations in Autoimmune Myasthenic Syndromes // Semin. Neurol. 2018. Vol. 38, № 3. P. 344–354.
5. Zieda A. et al. A nationwide epidemiological study of myasthenia gravis in Latvia // Eur. J. Neurol. 2018. Vol. 25, № 3. P. 519–526.
6. Meriggioli M.N., Sanders D.B. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. // Lancet. Neurol. England, 2009. Vol. 8, № 5. P. 475–490.
7. Zhang J. et al. AChRAb and MuSKAb double-seropositive myasthenia gravis: a distinct subtype? // Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol. Italy, 2021. Vol. 42, № 3. P. 863–869.
8. Taioli E. et al. Comparison of Conservative Treatment and Thymectomy on Myasthenia Gravis Outcome. // Ann. Thorac. Surg. Netherlands, 2016. Vol. 102, № 6. P. 1805–1813.
9. Vakrakou A.G. et al. Immunotherapies in MuSK-positive Myasthenia Gravis; an IgG4 antibody-mediated disease. // Front. Immunol. Switzerland, 2023. Vol. 14. P. 1212757.
10. Guptill J.T., Sanders D.B., Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. // Muscle Nerve. United States, 2011. Vol. 44, № 1. P. 36–40.
11. Carr A.S. et al. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. // BMC Neurol. England, 2010. Vol. 10. P. 46.
12. Romanova T. V. Samara epidemiological research of myasthenia gravis // Saratov J. Med. Sci. Res. 2012. Vol. 8, № 1. P. 91–95.
13. KHATKHE Y.A. et al. Epidemiological Features of Myasthenia Gravis // Kuban. nauchnyj Med. Vestn. 2018. Vol. 25, № 1. P. 195–198.
14. Боев В.М. et al. Экологические аспекты миастении в Оренбургской области // Гигиена и санитария. Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им …, 2002. № 5. P. 46–49.
15. Бондаренко Л.А., Пенина Г.О. Эпидемиология, клинико-функциональные характеристики и качество жизни больных миастенией жителей европейского севера // Международный неврологический журнал. Гражданин Украины Заславский Александр Юрьевич, 2009. № 1. P. 71–75.
16. Bubuioc A.M. et al. The epidemiology of myasthenia gravis // J. Med. Life. 2021. Vol. 14, № 1. P. 7–16.
17. Stetefeld H., Schroeter M. SOP myasthenic crisis. // Neurol. Res. Pract. England, 2019. Vol. 1. P. 19.
18. O'Connell K., Ramdas S., Palace J. Management of Juvenile Myasthenia Gravis. // Front. Neurol. Switzerland, 2020. Vol. 11. P. 743.
19. Heckmann J.M. et al. The Epidemiology and Phenotypes of Ocular Manifestations in Childhood and Juvenile Myasthenia Gravis: A Review. // Front. Neurol. 2022. Vol. 13. P. 834212.
20. Jaretzki A. 3rd et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. // Neurology. United States, 2000. Vol. 55, № 1. P. 16–23.
21. Gilhus N.E., Verschuuren J.J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic

strategies. // Lancet. Neurol. England, 2015. Vol. 14, № 10. P. 1023–1036.
22. Кузин М.И., Гехт Б.М., Поздняков О.М. Миастения. Открытое акционерное общество Издательство Медицина, 1996.
23. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы. Литтерра, 2012.
24. Pasnoor M. et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. // Muscle Nerve. United States, 2010. Vol. 41, № 3. P. 370–374.
25. Zhang C. et al. Mortality of myasthenia gravis : a national population-based study in China. 2023. P. 1–11.
26. Gupta A. et al. Remission And relapse of myasthenia gravis on long-term azathioprine: An ambispective study. // Muscle Nerve. United States, 2016. Vol. 54, № 3. P. 405–412.
27. Narayanaswami P. et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. // Neurology. United States, 2021. Vol. 96, № 3. P. 114–122.
28. Estephan E. de P., Baima J.P.S., Zambon A.A. Myasthenia gravis in clinical practice. // Arq. Neuropsiquiatr. Germany, 2022. Vol. 80, № 5 Suppl 1. P. 257–265.
29. Torre S.M., Molinero I.G., Girón R.M. An update on myasthenia gravis // Semergen. 2018. Vol. 44, № 5. P. 351–354.
30. Халмурзина А.Н. et al. Анализ клинических проявлений и диагностики миастении с дебютом в пожилом возрасте // Нервно-мышечные болезни. Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «АБВ-пресс», 2020. Vol. 10, № 1. P. 53–63.
31. Hayashi M. Childhood myasthenia gravis in Japan: Pathophysiology and treatment options // Clin. Exp. Neuroimmunol. Wiley Online Library, 2023. Vol. 14, № 4. P. 185–194.
32. Cejvanovic S., Vissing J. Muscle strength in myasthenia gravis. // Acta Neurol. Scand. Denmark, 2014. Vol. 129, № 6. P. 367–373.
33. Sanders D.B. et al. The Duke myasthenia gravis clinic registry: I. Description and demographics. // Muscle Nerve. United States, 2021. Vol. 63, № 2. P. 209–216.
34. Varghese T. et al. D-Penicillamine induced myasthenia gravis. // Neurosciences (Riyadh). Saudi Arabia, 2002. Vol. 7, № 4. P. 293–295.
35. Haugh A.M., Probasco J.C., Johnson D.B. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. // Expert Opin. Drug Saf. England, 2020. Vol. 19, № 4. P. 479–488.
36. Safa H. et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. // J. Immunother. cancer. England, 2019. Vol. 7, № 1. P. 319.
37. Gilhus N.E. et al. Myasthenia gravis. // Nat. Rev. Dis. Prim. England, 2019. Vol. 5, № 1. P. 30.
38. Drachman D.B. Myasthenia Gravis. // Semin. Neurol. United States, 2016. Vol. 36, № 5. P. 419–424.
39. Prior D.E. et al. Developing outcome measures of disease activity in pediatric myasthenia. // Muscle Nerve. United States, 2021. Vol. 63, № 5. P. 751–757.
40. Yoganathan K. et al. Bedside and laboratory diagnostic testing in myasthenia. // J. Neurol. Germany, 2022. Vol. 269, № 6. P. 3372–3384.
41. Citirak G. et al. Effect of Gender, Disease Duration and Treatment on Muscle Strength in Myasthenia Gravis. // PLoS One. United States, 2016. Vol. 11, № 10. P. e0164092.
42. Mishra A.K., Varma A. Myasthenia Gravis: A Systematic Review. // Cureus. United States, 2023. Vol. 15, № 12. P. e50017.
43. Rodolico C. et al. MuSK-Associated Myasthenia Gravis: Clinical Features and Management // Front. Neurol. 2020. Vol. 11, № July. P. 1–5.
44. Gao F. et al. Clinical features of patients with Myasthenia gravis from the Henan province, China. // Muscle Nerve. United States, 2016. Vol. 53, № 5. P. 711–716.
45. Gilhus N.E. et al. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment // Eur. J. Neurol. 2024. Vol. 31, № 5. P. 1–13.

46. Li Y., Peng Y., Yang H. Serological diagnosis of myasthenia gravis and its clinical significance. // Ann. Transl. Med. China, 2023. Vol. 11, № 7. P. 290.
47. Lazaridis K., Tzartos S.J. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. // Front. Immunol. Switzerland, 2020. Vol. 11. P. 212.
48. Pasnoor M. et al. Diagnosis of Myasthenia Gravis. // Neurol. Clin. United States, 2018. Vol. 36, № 2. P. 261–274.
49. Gilhus N.E. et al. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. // Nat. Rev. Neurol. England, 2016. Vol. 12, № 5. P. 259–268.
50. Berrih-Aknin S., Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. // J. Autoimmun. England, 2014. Vol. 52. P. 90–100.
51. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. // Neuromuscul. Disord. England, 2006. Vol. 16, № 7. P. 459–467.
52. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. // Lancet (London, England). 2020. Vol. 395, № 10223. P. 497–506.
53. Maddison P. et al. False-positive acetylcholine receptor antibody results in patients without myasthenia gravis. // J. Neuroimmunol. Netherlands, 2019. Vol. 332. P. 69–72.
54. Tsonis A.I. et al. MuSK autoantibodies in myasthenia gravis detected by cell based assay--A multinational study. // J. Neuroimmunol. Netherlands, 2015. Vol. 284. P. 10–17.
55. Rodriguez Cruz P.M. et al. Use of cell-based assays in myasthenia gravis and other antibody-mediated diseases. // Exp. Neurol. United States, 2015. Vol. 270. P. 66–71.
56. Vinciguerra C. et al. Diagnosis and Management of Seronegative Myasthenia Gravis: Lights and Shadows. // Brain Sci. Switzerland, 2023. Vol. 13, № 9.
57. Zisimopoulou P. et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. // J. Autoimmun. England, 2014. Vol. 52. P. 139–145.
58. Gasperi C. et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. // Neurology. United States, 2014. Vol. 82, № 22. P. 1976–1983.
59. Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. // Continuum (Minneap. Minn). United States, 2019. Vol. 25, № 6. P. 1767–1784.
60. Ohno K. et al. Clinical and Pathologic Features of Congenital Myasthenic Syndromes Caused by 35 Genes-A Comprehensive Review. // Int. J. Mol. Sci. Switzerland, 2023. Vol. 24, № 4.
61. Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrodiagnostic-Ultrasound Correlations, Fourth Edition. // J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc. United States, 2021. Vol. 38, № 4. P. e19.
62. Chiou-Tan F.Y., Gilchrist J.M. Repetitive nerve stimulation and single-fiber electromyography in the evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert–Eaton myasthenic syndrome: Review of recent literature // Muscle Nerve. Wiley Online Library, 2015. Vol. 52, № 3. P. 455–462.
63. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Клиническая электромиография для практических неврологов // М. ГЭОТАР-Медиа. 2008. P. 24–25.
64. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний // М. Медика. 2010. Vol. 416.
65. Тумуров Д.А., Санадзе А.Г. Декремент амплитуды М-ответа при низкочастотной стимуляции мышц больных миастенией и миастеническим синдромом Ламберта—Итона // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Издательство'Медиа Сфера', 2017. Vol. 117, № 2. P. 93–96.
66. Guerrero G.O. et al. Timing of Decremental Response During Repetitive Nerve Stimulation in Myasthenia Gravis // RRNMF Neuromuscul. J. 2022. Vol. 3, № 1. P. 8–12.

67. Howard J.F.J. Electrodiagnosis of disorders of neuromuscular transmission. // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. United States, 2013. Vol. 24, № 1. P. 169–192.
68. Tomschik M. et al. The diagnostic and prognostic utility of repetitive nerve stimulation in patients with myasthenia gravis. // Sci. Rep. England, 2023. Vol. 13, № 1. P. 2985.
69. Kongsaengdao S. et al. Electrophysiological diagnosis and patterns of response to treatment of botulism with neuromuscular respiratory failure. // Muscle Nerve. United States, 2009. Vol. 40, № 2. P. 271–278.
70. Padua L. et al. Reliability of SFEMG in diagnosing myasthenia gravis: sensitivity and specificity calculated on 100 prospective cases. // Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol. Netherlands, 2014. Vol. 125, № 6. P. 1270–1273.
71. Stålberg E. V, Sanders D.B. Jitter recordings with concentric needle electrodes. // Muscle Nerve. United States, 2009. Vol. 40, № 3. P. 331–339.
72. Sarrigiannis P.G. et al. Single-fiber EMG with a concentric needle electrode: validation in myasthenia gravis. // Muscle Nerve. United States, 2006. Vol. 33, № 1. P. 61–65.
73. Larson S.T., Wilbur J. Muscle Weakness in Adults: Evaluation and Differential Diagnosis. // Am. Fam. Physician. United States, 2020. Vol. 101, № 2. P. 95–108.
74. Juel V.C. Clinical neurophysiology of neuromuscular junction disease. // Handb. Clin. Neurol. Netherlands, 2019. Vol. 161. P. 291–303.
75. Li H.-R. et al. Comparison between CT and MRI in the Diagnostic Accuracy of Thymic Masses. // J. Cancer. Australia, 2019. Vol. 10, № 14. P. 3208–3213.
76. Strange C.D. et al. Imaging Evaluation of Thymoma and Thymic Carcinoma. // Front. Oncol. Switzerland, 2021. Vol. 11. P. 810419.
77. Carter B.W. et al. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for radiologists. // J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer. United States, 2014. Vol. 9, № 9 Suppl 2. P. S110-8.
78. Tomiyama N. et al. Anterior mediastinal tumors: diagnostic accuracy of CT and MRI. // Eur. J. Radiol. Ireland, 2009. Vol. 69, № 2. P. 280–288.
79. Benveniste M.F.K. et al. Role of imaging in the diagnosis, staging, and treatment of thymoma. // Radiogr. a Rev. Publ. Radiol. Soc. North Am. Inc. United States, 2011. Vol. 31, № 7. P. 1843–1847.
80. Rousseff R.T. Diagnosis of Myasthenia Gravis. // J. Clin. Med. Switzerland, 2021. Vol. 10, № 8.
81. Sciacca G. et al. Clinical and CN-SFEMG evaluation of neostigmine test in myasthenia gravis. // Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol. Italy, 2018. Vol. 39, № 2. P. 341–345.
82. Patil S.A. et al. Diagnosis of myasthenia gravis: Comparison of anti-nicotinic acetyl choline receptor antibodies, repetitive nerve stimulation and Neostigmine tests at a tertiary neuro care centre in India, a ten year study. // J. Neuroimmunol. Netherlands, 2016. Vol. 292. P. 81–84.
83. Proudman W. et al. The Icepack Test in the Diagnosis of Myasthenia Gravis with Ocular Features: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy, Technique, and Economic Utility. // Semin. Ophthalmol. England, 2023. Vol. 38, № 7. P. 679–685.
84. Fakiri M.O. et al. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. // Muscle Nerve. United States, 2013. Vol. 48, № 6. P. 902–904.
85. Giannoccaro M.P. et al. Comparison of ice pack test and single-fiber EMG diagnostic accuracy in patients referred for myasthenic ptosis. // Neurology. United States, 2020. Vol. 95, № 13. P. e1800–e1806.
86. Alhaidar M.K. et al. Current Treatment of Myasthenia Gravis. // J. Clin. Med. Switzerland, 2022. Vol. 11, № 6.
87. Skeie G.O. et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. // Eur. J. Neurol. England, 2010. Vol. 17, № 7. P. 893–902.

88. Sussman J. et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. // Pract. Neurol. England, 2015. Vol. 15, № 3. P. 199–206.
89. Mittal M.K. et al. Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-ophthalmology clinic: clinical features and therapeutic response. // J. Clin. Neuromuscul. Dis. United States, 2011. Vol. 13, № 1. P. 46–52.
90. Arroyo H.A. [Treatment of juvenile myasthenia gravis]. // Medicina (B. Aires). Argentina, 2019. Vol. 79 Suppl 3. P. 71–76.
91. Wiendl H. et al. Guideline for the management of myasthenic syndromes. // Ther. Adv. Neurol. Disord. England, 2023. Vol. 16. P. 17562864231213240.
92. Evoli A. et al. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. // Eur. Neurol. Switzerland, 1992. Vol. 32, № 1. P. 37–43.
93. Kanai T. et al. Predictive score for oral corticosteroid-induced initial worsening of seropositive generalized myasthenia gravis. // J. Neurol. Sci. Netherlands, 2019. Vol. 396. P. 8–11.
94. Farmakidis C. et al. Treatment of Myasthenia Gravis. // Neurol. Clin. United States, 2018. Vol. 36, № 2. P. 311–337.
95. Benatar M. et al. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): A randomized, controlled trial. // Muscle Nerve. United States, 2016. Vol. 53, № 3. P. 363–369.
96. Бардаков С.Н. et al. Современные представления о рациональной диагностике и лечении приобретенной миастении. Часть 1: диагностика // Ученые записки СПбГМУ им. ИП Павлова. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего …, 2016. Vol. 23, № 2. P. 20–26.
97. Kerty E. et al. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. // Eur. J. Neurol. England, 2014. Vol. 21, № 5. P. 687–693.
98. Fonseca V., Havard C.W. Long term treatment of myasthenia gravis with azathioprine. // Postgrad. Med. J. England, 1990. Vol. 66, № 772. P. 102–105.
99. Chiang L.M., Darras B.T., Kang P.B. Juvenile myasthenia gravis. // Muscle Nerve. United States, 2009. Vol. 39, № 4. P. 423–431.
100. Chaudhry V. et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. // Neurology. United States, 2001. Vol. 56, № 1. P. 94–96.
101. Hehir M.K. et al. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. // Muscle Nerve. United States, 2010. Vol. 41, № 5. P. 593–598.
102. Menon D., Bril V. Pharmacotherapy of Generalized Myasthenia Gravis with Special Emphasis on Newer Biologicals. // Drugs. New Zealand, 2022. Vol. 82, № 8. P. 865–887.
103. Heatwole C., Ciafaloni E. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a clear and present controversy. // Neuropsychiatr. Dis. Treat. New Zealand, 2008. Vol. 4, № 6. P. 1203–1209.
104. Coscia L.A. et al. Update on the Teratogenicity of Maternal Mycophenolate Mofetil. // J. Pediatr. Genet. Germany, 2015. Vol. 4, № 2. P. 42–55.
105. Lavrnic D. et al. Cyclosporine in the treatment of myasthenia gravis. // Acta Neurol. Scand. Denmark, 2005. Vol. 111, № 4. P. 247–252.
106. Tindall R.S. et al. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. // N. Engl. J. Med. United States, 1987. Vol. 316, № 12. P. 719–724.
107. Tindall R.S. et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. // Ann. N. Y. Acad. Sci. United States, 1993. Vol. 681. P. 539–551.
108. Щербакова Н.И. et al. Роль циклоспорина в лечении тяжелых форм миастении: клиническое исследование 51 больного // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр …, 2013. Vol. 7, № 2. P. 4–10.
109. Souayah N., Khella S.L. Low dose of cyclosporine in myasthenia gravis // J. Clin.

Neuromuscul. Dis. LWW, 2006. Vol. 8, № 2. P. 75–79.
110. Lee J.-I., Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy. // Expert Rev. Neurother. England, 2017. Vol. 17, № 3. P. 287–299.
111. Melzer N. et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. // J. Neurol. 2016. Vol. 263, № 8. P. 1473–1494.
112. Heckmann J.M. et al. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. // BMC Neurol. England, 2011. Vol. 11. P. 97.
113. Rodolico C. et al. Methotrexate as a Steroid-Sparing Agent in Myasthenia Gravis: A Preliminary Retrospective Study. // J. Clin. Neuromuscul. Dis. United States, 2021. Vol. 23, № 2. P. 61–65.
114. Yoshikawa H. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. England, 2011. Vol. 82, № 9. P. 970–977.
115. Nagane Y. et al. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis--a randomized pilot study. // Eur. Neurol. Switzerland, 2005. Vol. 53, № 3. P. 146–150.
116. Zhou L. et al. Tacrolimus in the treatment of myasthenia gravis in patients with an inadequate response to glucocorticoid therapy: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. // Ther. Adv. Neurol. Disord. England, 2017. Vol. 10, № 9. P. 315–325.
117. Fan Z. et al. Favorable Effects of Tacrolimus Monotherapy on Myasthenia Gravis Patients. // Front. Neurol. Switzerland, 2020. Vol. 11. P. 594152.
118. Wang G. et al. Treatment of juvenile myasthenia gravis with tacrolimus: A cohort study. // Eur. J. Neurol. England, 2024. Vol. 31, № 12. P. e16466.
119. Wang L. et al. Efficacy and safety of tacrolimus for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. // J. Neurol. Germany, 2017. Vol. 264, № 11. P. 2191–2200.
120. Kim Y.H., Shin H.Y., Kim S.M. Long-Term Safety and Efficacy of Tacrolimus in Myasthenia Gravis. // Yonsei Med. J. Korea (South), 2019. Vol. 60, № 7. P. 633–639.
121. Kanai T. et al. Adequate tacrolimus concentration for myasthenia gravis treatment. // Eur. J. Neurol. England, 2017. Vol. 24, № 2. P. 270–275.
122. van Gelder T. Drug interactions with tacrolimus. // Drug Saf. New Zealand, 2002. Vol. 25, № 10. P. 707–712.
123. Gajdos P. et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. // Ann. Neurol. United States, 1997. Vol. 41, № 6. P. 789–796.
124. Barth D. et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. // Neurology. United States, 2011. Vol. 76, № 23. P. 2017–2023.
125. Murthy J.M.K. et al. Myasthenic crisis: clinical features, complications and mortality. // Neurol. India. India, 2005. Vol. 53, № 1. P. 37–40; discussion 40.
126. Qureshi A.I. et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. // Neurology. United States, 1999. Vol. 52, № 3. P. 629–632.
127. Trikha I. et al. Comparative efficacy of low dose, daily versus alternate day plasma exchange in severe myasthenia gravis: a randomised trial. // J. Neurol. Germany, 2007. Vol. 254, № 8. P. 989–995.
128. Zinman L., Ng E., Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. // Neurology. United States, 2007. Vol. 68, № 11. P. 837–841.
129. Gajdos P., Chevret S., Toyka K. V. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. // Cochrane database Syst. Rev. England, 2012. Vol. 12, № 12. P. CD002277.
130. Gajdos P. et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. // Arch. Neurol. United States,

2005. Vol. 62, № 11. P. 1689–1693.
131. Kareva L. et al. Adverse Reactions to Intravenous Immunoglobulins - Our Experience. // Open access Maced. J. Med. Sci. North Macedonia, 2018. Vol. 6, № 12. P. 2359–2362.
132. Guo Y. et al. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. // Front. Immunol. Switzerland, 2018. Vol. 9. P. 1299.
133. Herrmann D.N., Carney P.R., Wald J.J. Juvenile myasthenia gravis: treatment with immune globulin and thymectomy. // Pediatr. Neurol. United States, 1998. Vol. 18, № 1. P. 63–66.
134. Selcen D. et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. // Pediatr. Neurol. United States, 2000. Vol. 22, № 1. P. 40–43.
135. Liew W.K.M. et al. Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. // JAMA Neurol. United States, 2014. Vol. 71, № 5. P. 575–580.
136. Howard J.F.J. et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. // Lancet. Neurol. England, 2017. Vol. 16, № 12. P. 976–986.
137. Howard J.F.J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. // Muscle Nerve. United States, 2013. Vol. 48, № 1. P. 76–84.
138. Tokuyasu D. et al. Real-world experience with eculizumab and switching to ravulizumab for generalized myasthenia gravis. // Ann. Clin. Transl. Neurol. United States, 2024. Vol. 11, № 5. P. 1338–1346.
139. Mantegazza R. et al. Post-intervention Status in Patients With Refractory Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension. // Neurology. United States, 2021. Vol. 96, № 4. P. e610–e618.
140. Monteleone J.P.R. et al. Eculizumab Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients With Generalized Myasthenia Gravis. // Front. Neurol. Switzerland, 2021. Vol. 12. P. 696385.
141. Vu T. et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. // NEJM Evid. United States, 2022. Vol. 1, № 5. P. EVIDoa2100066.
142. Meisel A. et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. // J. Neurol. Germany, 2023. Vol. 270, № 8. P. 3862–3875.
143. Howard J.F.J. et al. Efficacy of ravulizumab in patients with generalized myasthenia gravis by time from diagnosis: A post hoc subgroup analysis of the CHAMPION MG study. // Muscle Nerve. United States, 2024. Vol. 69, № 5. P. 556–565.
144. Lee J.W. et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. // Blood. United States, 2019. Vol. 133, № 6. P. 530–539.
145. Tandan R. et al. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. // Muscle Nerve. United States, 2017. Vol. 56, № 2. P. 185–196.
146. Iorio R. et al. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. // J. Neurol. Germany, 2015. Vol. 262, № 5. P. 1115–1119.
147. Li T. et al. Efficacy and safety of different dosages of rituximab for refractory generalized AChR myasthenia gravis: A meta-analysis. // J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas. Scotland, 2021. Vol. 85. P. 6–12.
148. Levin A.S. et al. Reactions to Rituximab in an Outpatient Infusion Center: A 5-Year Review. // J. allergy Clin. Immunol. Pract. United States, 2017. Vol. 5, № 1. P. 107-113.e1.
149. Fouda G.E., Bavbek S. Rituximab Hypersensitivity: From Clinical Presentation to Management. // Front. Pharmacol. Switzerland, 2020. Vol. 11. P. 572863.

150. Kanth K.M., Solorzano G.E., Goldman M.D. PML in a patient with myasthenia gravis treated with multiple immunosuppressing agents. // Neurology. Clinical practice. United States, 2016. Vol. 6, № 2. P. e17–e19.
151. Molimard A. et al. Rituximab Therapy in the Treatment of Juvenile Myasthenia Gravis: The French Experience. // Neurology. United States, 2022. Vol. 98, № 23. P. e2368–e2376.
152. Koul R. et al. Rituximab Treatment in Myasthaenia Gravis: Report of two paediatric cases. // Sultan Qaboos Univ. Med. J. Oman, 2018. Vol. 18, № 2. P. e223–e227.
153. Wylam M.E. et al. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. // J. Pediatr. United States, 2003. Vol. 143, № 5. P. 674–677.
154. Weger S., Appendino J.P., Clark I.H. Longstanding and Refractory Anti-Muscle Specific Tyrosine Kinase Antibody-Associated Myasthenia Gravis (Anti-MuSK-MG) in a Child Successfully Treated with Rituximab. // J. Binocul. Vis. Ocul. Motil. United States, 2019. Vol. 69, № 1. P. 26–29.
155. Sarkar B.K., Sengupta P., Sarkar U.N. Surgical outcome in thymic tumors with myasthenia gravis after plasmapheresis--a comparative study. // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. England, 2008. Vol. 7, № 6. P. 1007–1010.
156. Gajdos P., Chevret S., Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. // Cochrane database Syst. Rev. England, 2002. Vol. 2002, № 4. P. CD002275.
157. El-Bawab H. et al. Plasmapheresis before thymectomy in myasthenia gravis: routine versus selective protocols. // Eur. J. cardio-thoracic Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-thoracic Surg. Germany, 2009. Vol. 35, № 3. P. 392–397.
158. Reis T.A., Cataneo D.C., Cataneo A.J.M. Clinical usefulness of prethymectomy plasmapheresis in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. England, 2019. Vol. 29, № 6. P. 867–875.
159. Köhler W., Bucka C., Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. // J. Clin. Apher. United States, 2011. Vol. 26, № 6. P. 347–355.
160. Yeh J.H., Chiu H.C. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. // J. Neurol. Germany, 2000. Vol. 247, № 7. P. 510–513.
161. Ipe T.S., Davis A.R., Raval J.S. Therapeutic Plasma Exchange in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Comparative Evidence. // Frontiers in neurology. Switzerland, 2021. Vol. 12. P. 662856.
162. Usmani A. et al. Excellent response to therapeutic plasma exchange in myasthenia gravis patients irrespective of antibody status. // J. Clin. Apher. United States, 2019. Vol. 34, № 4. P. 416–422.
163. Liu Z. et al. Predictors of extubation outcomes following myasthenic crisis. // J. Int. Med. Res. England, 2016. Vol. 44, № 6. P. 1524–1533.
164. Guptill J.T. et al. A retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia. // Muscle Nerve. United States, 2013. Vol. 47, № 2. P. 170–176.
165. Mandawat A. et al. Outcome of plasmapheresis in myasthenia gravis: delayed therapy is not favorable. // Muscle Nerve. United States, 2011. Vol. 43, № 4. P. 578–584.
166. Gajdos P. et al. [Long-term effects of plasma exchange in myasthenia. Results of a randomized study]. // Presse Med. France, 1983. Vol. 12, № 15. P. 939–942.
167. Ghimire A. et al. Assessing the comparative efficacy of plasmapheresis and Intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis treatment: A systematic review and meta-analysis. // J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas. Scotland, 2024. Vol. 121. P. 1–10.
168. Rønager J. et al. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. // Artif. Organs. United States, 2001. Vol. 25, № 12. P. 967–973.
169. Ortiz-Salas P. et al. Human Immunoglobulin Versus Plasmapheresis in Guillain-Barre

Syndrome and Myasthenia Gravis: A Meta-Analysis. // J. Clin. Neuromuscul. Dis. United States, 2016. Vol. 18, № 1. P. 1–11.
170. Yeh J.H., Chiu H.C. Plasmapheresis in myasthenia gravis. A comparative study of daily versus alternately daily schedule. // Acta Neurol. Scand. Denmark, 1999. Vol. 99, № 3. P. 147–151.
171. Zhang L. et al. Double filtration plasmapheresis benefits myasthenia gravis patients through an immunomodulatory action. // J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas. Scotland, 2014. Vol. 21, № 9. P. 1570–1574.
172. Liu C. et al. Efficacy and safety of double-filtration plasmapheresis treatment of myasthenia gravis: A systematic review and meta-analysis. // Medicine (Baltimore). United States, 2021. Vol. 100, № 17. P. e25622.
173. Liu J.-F. et al. Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of double filtration plasmapheresis, immunoadsorption, and intravenous immunoglobulin for the treatment of late-onset myasthenia gravis. // Ther. Apher. Dial. Off. peer-reviewed J. Int. Soc. Apher. Japanese Soc. Apher. Japanese Soc. Dial. Ther. Australia, 2010. Vol. 14, № 2. P. 153–160.
174. Yasuda M. et al. Immunoadsorption apheresis versus intravenous immunoglobulin therapy for exacerbation of myasthenia gravis. // Scand. J. Immunol. England, 2022. Vol. 95, № 2. P. e13122.
175. Wolfe G.I., Kaminski H.J., Cutter G.R. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. // The New England journal of medicine. United States, 2016. Vol. 375, № 20. P. 2006–2007.
176. Yang J. et al. Prognosis of thymectomy in myasthenia gravis patients with thymus hyperplasia. // Int. J. Neurosci. England, 2017. Vol. 127, № 9. P. 785–789.
177. Aljaafari D., Ishaque N. Thymectomy in myasthenia gravis: A narrative review // Saudi J. Med. Med. Sci. 2022. Vol. 10, № 2. P. 97–104.
178. Cataneo A.J.M., Felisberto G.J., Cataneo D.C. Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis - systematic review and meta-analysis. // Orphanet J. Rare Dis. England, 2018. Vol. 13, № 1. P. 99.
179. Sanders D.B. et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. // Neurology. United States, 2016. Vol. 87, № 4. P. 419–425.
180. England J.D. et al. Practice parameter: the evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review): Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Elec // PM&R. Elsevier, 2009. Vol. 1, № 1. P. 14–22.
181. Madenci A.L. et al. The role of thymectomy in the treatment of juvenile myasthenia gravis: a systematic review. // Pediatr. Surg. Int. Germany, 2017. Vol. 33, № 6. P. 683–694.
182. Vázquez-Roque F.J. et al. Results of surgical treatment for juvenile myasthenia gravis. // Neurologia. Spain, 2017. Vol. 32, № 3. P. 137–142.
183. Hennessey I.A.M. et al. Thymectomy for inducing remission in juvenile myasthenia gravis. // Pediatr. Surg. Int. Germany, 2011. Vol. 27, № 6. P. 591–594.
184. Tracy M.M., McRae W., Millichap J.G. Graded response to thymectomy in children with myasthenia gravis. // J. Child Neurol. United States, 2009. Vol. 24, № 4. P. 454–459.
185. Мызин А.В. et al. Опыт применения торакоскопической тимэктомии при миастении гравис у детей // Детская хирургия. ОАО «Издательство «Медицина», 2016. Vol. 20, № 3. P. 143–146.
186. Hess N.R. et al. Minimally invasive versus open thymectomy: a systematic review of surgical techniques, patient demographics, and perioperative outcomes. // Ann. Cardiothorac. Surg. China, 2016. Vol. 5, № 1. P. 1–9.
187. Ducci R.D. et al. Clinical follow-up of pregnancy in myasthenia gravis patients. // Neuromuscul. Disord. England, 2017. Vol. 27, № 4. P. 352–357.
188. Neykova K.K., Milanova M., Ignatov P.N. Myasthenia gravis and covid-19 in pregnancy:

a review of the literature and case series report. // J. Matern. neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet. England, 2022. Vol. 35, № 25. P. 8308–8316.
189. Pelufo-Pellicer A. et al. Fetal exposure to 3,4-diaminopyridine in a pregnant woman with congenital myasthenia syndrome. // Ann. Pharmacother. United States, 2006. Vol. 40, № 4. P. 762–766.
190. Ciafaloni E., Massey J.M. Myasthenia gravis and pregnancy. // Neurol. Clin. United States, 2004. Vol. 22, № 4. P. 771–782.
191. Draxler J. et al. Pregnancy in myasthenia gravis: a retrospective analysis of maternal and neonatal outcome from a large tertiary care centre in Germany. // Arch. Gynecol. Obstet. Germany, 2024. Vol. 310, № 1. P. 277–284.
192. Santeularia M.T. et al. Anestesia en 15 gestantes afectadas de miastenia grave // Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. Ediciones Doyma, 1998. Vol. 45, № 2. P. 41–45.
193. Park-Wyllie L. et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies // Teratology. Wiley Online Library, 2000. Vol. 62, № 6. P. 385–392.
194. Hviid A., Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. // C. Can. Med. Assoc. J. = J. l'Association medicale Can. Canada, 2011. Vol. 183, № 7. P. 796–804.
195. Sharma U.R. et al. The positive effect of pregnancy in rheumatoid arthritis and the use of medications for the management of rheumatoid arthritis during pregnancy. // Inflammopharmacology. Switzerland, 2021. Vol. 29, № 4. P. 987–1000.
196. Thalluri V. et al. Exposure to corticosteroids in the first trimester is associated with an increased risk of urogenital congenital anomalies. // Hum. Reprod. England, 2022. Vol. 37, № 9. P. 2167–2174.
197. Benediktsson R. et al. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. // Clin. Endocrinol. (Oxf). England, 1997. Vol. 46, № 2. P. 161–166.
198. Guillonneau M., Jacqz-Aigrain E. [Maternal corticotherapy . Pharmacology and effect on the fetus]. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). France, 1996. Vol. 25, № 2. P. 160–167.
199. Förger F., Villiger P.M. Treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy: present and future. // Expert Rev. Clin. Immunol. England, 2016. Vol. 12, № 9. P. 937–944.
200. Bermas B.L. Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. // Curr. Opin. Rheumatol. United States, 2014. Vol. 26, № 3. P. 334–340.
201. Østensen M. et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. // Arthritis Res. Ther. England, 2006. Vol. 8, № 3. P. 209.
202. Dao K.H., Bermas B.L. Systemic Lupus Erythematosus Management in Pregnancy. // Int. J. Womens. Health. New Zealand, 2022. Vol. 14. P. 199–211.
203. Birru Talabi M., Clowse M.E.B. Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding. // Curr. Opin. Rheumatol. United States, 2020. Vol. 32, № 3. P. 238–246.
204. Odufalu F.-D. et al. Exposure to corticosteroids in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes among infants of mothers with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry. // Gut. England, 2022. Vol. 71, № 9. P. 1766–1772.
205. Gilhus N.E. Treatment considerations in myasthenia gravis for the pregnant patient // Expert Rev. Neurother. Taylor & Francis, 2023. Vol. 23, № 2. P. 169–177.
206. Norwood F. et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a UK multispecialty working group // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. BMJ Publishing Group Ltd, 2014. Vol. 85, № 5. P. 538–543.
207. Ferrero S. et al. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy // Eur. J. Obstet.

Gynecol. Reprod. Biol. Elsevier, 2005. Vol. 121, № 2. P. 129–138.
208. Alami Z. et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to azathioprine: A French comparative observational study. // Therapie. France, 2018. Vol. 73, № 3. P. 199–207.
209. Assudani L., Notwani A. Myasthenia gravis in pregnancy: a case report // Int J Reprod Contraception, Obs. Gynecol. 2023. Vol. 12, № 1. P. 264–267.
210. Massey J.M., De Jesus-Acosta C. Pregnancy and myasthenia gravis // Contin. Lifelong Learn. Neurol. LWW, 2014. Vol. 20, № 1. P. 115–127.
211. Sifontis N.M. et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. // Transplantation. United States, 2006. Vol. 82, № 12. P. 1698–1702.
212. Kim M., Rostas S., Gabardi S. Mycophenolate fetal toxicity and risk evaluation and mitigation strategies // Am. J. Transplant. Elsevier, 2013. Vol. 13, № 6. P. 1383–1389.
213. Lloyd M.E. et al. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation // Qjm. Oxford University Press, 1999. Vol. 92, № 10. P. 551–563.
214. Enns G.M. et al. Apparent cyclophosphamide (cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? // Am. J. Med. Genet. Wiley Online Library, 1999. Vol. 86, № 3. P. 237–241.
215. Harward L.E. et al. The impact of cyclophosphamide on menstruation and pregnancy in women with rheumatologic disease // Lupus. SAGE Publications Sage UK: London, England, 2013. Vol. 22, № 1. P. 81–86.
216. Weimer L.H. Neuromuscular disorders in pregnancy. // Handb. Clin. Neurol. Netherlands, 2020. Vol. 172. P. 201–218.
217. Gilbert A.L., Prasad S., Mallery R.M. Neuro-Ophthalmic Disorders in Pregnancy. // Neurol. Clin. United States, 2019. Vol. 37, № 1. P. 85–102.
218. Blichfeldt-Lauridsen L., Hansen B.D. Anesthesia and myasthenia gravis. // Acta Anaesthesiol. Scand. England, 2012. Vol. 56, № 1. P. 17–22.
219. Abel M., Eisenkraft J.B. Anesthetic implications of myasthenia gravis. // Mt. Sinai J. Med. United States, 2002. Vol. 69, № 1–2. P. 31–37.
220. Baraka A. Onset of neuromuscular block in myasthenic patients. // British journal of anaesthesia. England, 1992. Vol. 69, № 2. P. 227–228.
221. Sungur Z., Sentürk M. Anaesthesia for thymectomy in adult and juvenile myasthenic patients. // Curr. Opin. Anaesthesiol. United States, 2016. Vol. 29, № 1. P. 14–19.
222. van den Bersselaar L.R. et al. European Neuromuscular Centre consensus statement on anaesthesia in patients with neuromuscular disorders. // Eur. J. Neurol. England, 2022. Vol. 29, № 12. P. 3486–3507.
223. Cata J.P. et al. Myasthenia Gravis and Thymoma Surgery: A Clinical Update for the Cardiothoracic Anesthesiologist. // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. United States, 2019. Vol. 33, № 9. P. 2537–2545.
224. Spasojevic I. et al. SPECIFIC FEATURES OF ANESTHESIA IN PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS. // Med. Pregl. Serbia, 2016. Vol. 69, № 9–10. P. 305–311.
225. Sungur Ulke Z. et al. Rocuronium and sugammadex in patients with myasthenia gravis undergoing thymectomy // Acta Anaesthesiol. Scand. Wiley Online Library, 2013. Vol. 57, № 6. P. 745–748.
226. Carron M., De Cassai A., Linassi F. Sugammadex in the management of myasthenic patients undergoing surgery: beyond expectations. // Annals of translational medicine. China, 2019. Vol. 7, № Suppl 8. P. S307.
227. Mouri H. et al. Effect of Sugammadex on Postoperative Myasthenic Crisis in Myasthenia Gravis Patients: Propensity Score Analysis of a Japanese Nationwide Database. // Anesth. Analg. United States, 2020. Vol. 130, № 2. P. 367–373.
228. Fernandes H.D.S. et al. Failure of reversion of neuromuscular block with sugammadex in patient with myasthenia gravis: case report and brief review of literature. // BMC Anesthesiol. England, 2019. Vol. 19, № 1. P. 160.

229. Della Rocca G. et al. Propofol or sevoflurane anesthesia without muscle relaxants allow the early extubation of myasthenic patients. // Can. J. Anaesth. United States, 2003. Vol. 50, № 6. P. 547–552.
230. Fujita Y. et al. Estimation of the success rate of anesthetic management for thymectomy in patients with myasthenia gravis treated without muscle relaxants: a retrospective observational cohort study. // J. Anesth. Japan, 2015. Vol. 29, № 5. P. 794–797.
231. O'Flaherty D. et al. Total intravenous anesthesia with propofol for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. // J. Clin. Anesth. United States, 1992. Vol. 4, № 3. P. 241–244.
232. Hien V. Van, Tu N.H., Thu N.D. Propofol TCI or sevoflurane anesthesia without muscle relaxant for thoracoscopic thymectomy in myasthenia gravis patients: a prospective, observational study. // BMC Anesthesiol. England, 2023. Vol. 23, № 1. P. 349.
233. Burgess F.W., Wilcosky B.J. Thoracic epidural anesthesia for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. // Anesth. Analg. United States, 1989. Vol. 69, № 4. P. 529–531.
234. Yarom N. et al. Dental management of patients with myasthenia gravis: a literature review. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. United States, 2005. Vol. 100, № 2. P. 158–163.
235. Prabhu S.S. et al. Anesthetic considerations for a patient with myasthenia gravis undergoing deep sedation in an outpatient oral surgery setting. // Journal of dental anesthesia and pain medicine. Korea (South), 2019. Vol. 19, № 1. P. 67–72.
236. Corrado B., Giardulli B., Costa M. Evidence-based practice in rehabilitation of myasthenia gravis. A systematic review of the literature // J. Funct. Morphol. Kinesiol. MDPI, 2020. Vol. 5, № 4. P. 71.
237. Nelke C. et al. Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients. // J. Neuroinflammation. England, 2022. Vol. 19, № 1. P. 89.
238. Wang Y. et al. Independent risk factors for in-hospital outcome of myasthenic crisis: a prospective cohort study. // Ther. Adv. Neurol. Disord. England, 2024. Vol. 17. P. 17562864241226744.
239. Grob D. et al. Lifetime course of myasthenia gravis. // Muscle Nerve. United States, 2008. Vol. 37, № 2. P. 141–149.
240. Djelmis J. et al. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. Ireland, 2002. Vol. 104, № 1. P. 21–25.
241. Eden R.D., Gall S.A. Myasthenia gravis and pregnancy: a reappraisal of thymectomy. // Obstet. Gynecol. United States, 1983. Vol. 62, № 3. P. 328–333.
242. Щербакова Н.И. et al. Неотложные состояния при миастении // Неотложные состояния в неврологии. 2011. P. 92–100.
243. Claytor B., Cho S.-M., Li Y. Myasthenic crisis. // Muscle Nerve. United States, 2023. Vol. 68, № 1. P. 8–19.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Алексеева Татьяна Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии с клиникой института медицинского образования ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России
2. **Власов Ян Владимирович**, врач-невролог, доцент, д.м.н., президент Общероссийской общественной организации инвалидов-больных рассеянным склерозом, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
3. **Гехт Алла Борисовна**, Член-корреспондент РАН, д.м.н., 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, ученый секретарь Всероссийского общества неврологов, член президиума Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.
4. **Гильванова Ольга Валерьевна**, врач функциональной диагностики, врач невролог, заведующая Центром нервно-мышечной патологии МКНЦ им. А.С. Логинова Департамента Здравоохранения города Москвы. Член Всероссийского общества неврологов. Член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.
5. **Гусев Евгений Иванович,** академик РАН, профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, президент Всероссийского общества неврологов.
6. **Дегтерев Даниил Александрович,** к.м.н., заведующий отделением неврологии ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова Департамента Здравоохранения города Москвы. Член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.

7. **Дедаев Сергей Игоревич**, к.м.н., заведующий отделом по изучению боли и соматоформных нарушений ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ. Член Всероссийского общества неврологов.
8. **Дружинина Евгения Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. Член Всероссийского общества неврологов. Член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.
9. **Дружинин Дмитрий Сергеевич**, д.м.н., доцент кафедры нервных болезней с курсом медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.Член Всероссийского общества неврологов. Председатель ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.
10. **Иванова Галина Евгеньевна,** д.м.н. профессор, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой медицинской реабилитации факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Председатель Союза реабилитологов России. Главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Министерства здравоохранения РФ.
11. **Исабекова Патимат Шамилевна,**врач-невролог Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
12. **Касаткина Любовь Филипповна**, д.б.н., специалист по функциональной диагностике заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН.
13. **Ковальчук Мария Олеговна,** врач-невролог, к.м.н., заведующая 1 неврологическим отделением ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова.
14. **Козловский Андрей Станиславович,** врач-невролог,к.м.н. Российская Детская Клиническая Больница ФВГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.
15. **Котов Сергей Викторович,** врач-невролог, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

16. **Макашова Елизавета Сергеевна,** врач-невролог ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Центра нервно-мышечной патологии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
17. **Малкова Надежда Алексеевна,** врач-невролог, д.м.н., профессор кафедры клинической неврологии и нейрогериатрии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, руководитель областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».
18. **Мартынов Михаил Юрьевич**, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., первый заместитель генерального директора ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, и.о. заведующего кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «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.
19. **Мельник Евгения Александровна,** к.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-консультативного отдела ФГБНУ «МГНЦ», доцент кафедры генетики неврологических болезней ИВиДПО ФГБНУ “МГНЦ».
20. **Санадзе Александр Георгиевич,** врач-невролог, д.м.н., профессор, заведующий амбулаторным кабинетом для больных миастенией ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Член Всероссийского общества неврологов.
21. **Сепп Елена Константиновна,** врач-невролог, к.м.н., врач-невролог Клиники нервно-мышечных болезней «НМБ».
22. **Сиднев Дмитрий Владимирович**, врач-невролог, д.м.н., заведующий амбулаторным кабинетом для больных миастенией ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Член Всероссийского общества неврологов.
23. **Сидорова Ольга Петровна,** д.м.н., профессор кафедры неврологии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
24. **Синкин Михаил Владимирович**, врач-невролог, врач функциональной диагностики, д.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ "НИИ СП им. Н.В.

Склифосовского ДЗМ", "СКЛИФ", Член Ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.

25. **Терновых Иван Константинович,** ассистент кафедры неврологии с клиникой института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, врач-невролог, младший научный сотрудник НИЛ неврологии и нейрореабилитации РНХИ им. А.Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
26. **Тумуров Дмитрий Александрович**, врач-невролог, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела по изучению боли и соматоформных нарушений ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ, врач-невролог амбулаторного кабинета для больных миастенией ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Член Всероссийского общества неврологов.
27. **Шамалов Николай Анатольевич,** д.м.н., профессор, 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», ответственный секретарь Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

Конфликт интересов:

Члены рабочей группы заявили об отсутствии финансовой или нематериальной заинтересованности по теме разработанной клинической рекомендации. Член(ы) рабочей группы, сообщившие об обстоятельствах, которые могут повлечь за собой конфликт интересов, был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-неврологи, врачи-терапевты, врачи-педиатры, врачи общей практики (семейные врачи);
2. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты;
3. Преподаватели, научные сотрудники.

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 лекарственных препаратов, противопоказанных при МГ

Препарат	Комментарий
Антибактериальные препараты системного действия из группы аминогликозидов (гентамицин**, тобрамицин** и др.)	Применяется при грамотрицательных бактериальных инфекциях. Могут привести к ухудшению состояния. Использовать с осторожностью и только в том случае если нет альтернативного лечения.
Антибактериальные препараты системного действия из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин**, левофлоксацин**, офлоксацин** и др.)	Часто назначаемые антибактериальные препараты системного действия широкого спектра действия. Могут привести к ухудшению состояния. Избегать использования или использовать с осторожностью и только в том случае если нет альтернативного лечения.
Антибактериальные препараты системного действия из группы макролидов (эритромицин, азитромицин**, кларитромицин** и др.)	Часто назначаемые антибактериальные препараты системного действия при грамположительных бактериальных инфекциях. Могут привести к ухудшению состояния. Избегать использования или использовать с осторожностью и только в том случае если нет альтернативного лечения.
Бета-адреноблокаторы	Назначаются при гипертонии, заболеваниях сердца и мигрени, но потенциально опасны при МГ. Могут привести к обострению МГ. Использовать с осторожностью.
Прокаинамид**	Применяется при нарушениях сердечного ритма. Может вызвать обострение МГ. Использовать с осторожностью.
Препараты ботулинического токсина	Пресинаптический блокатор нервно-мышечной передачи. Избегать использования.

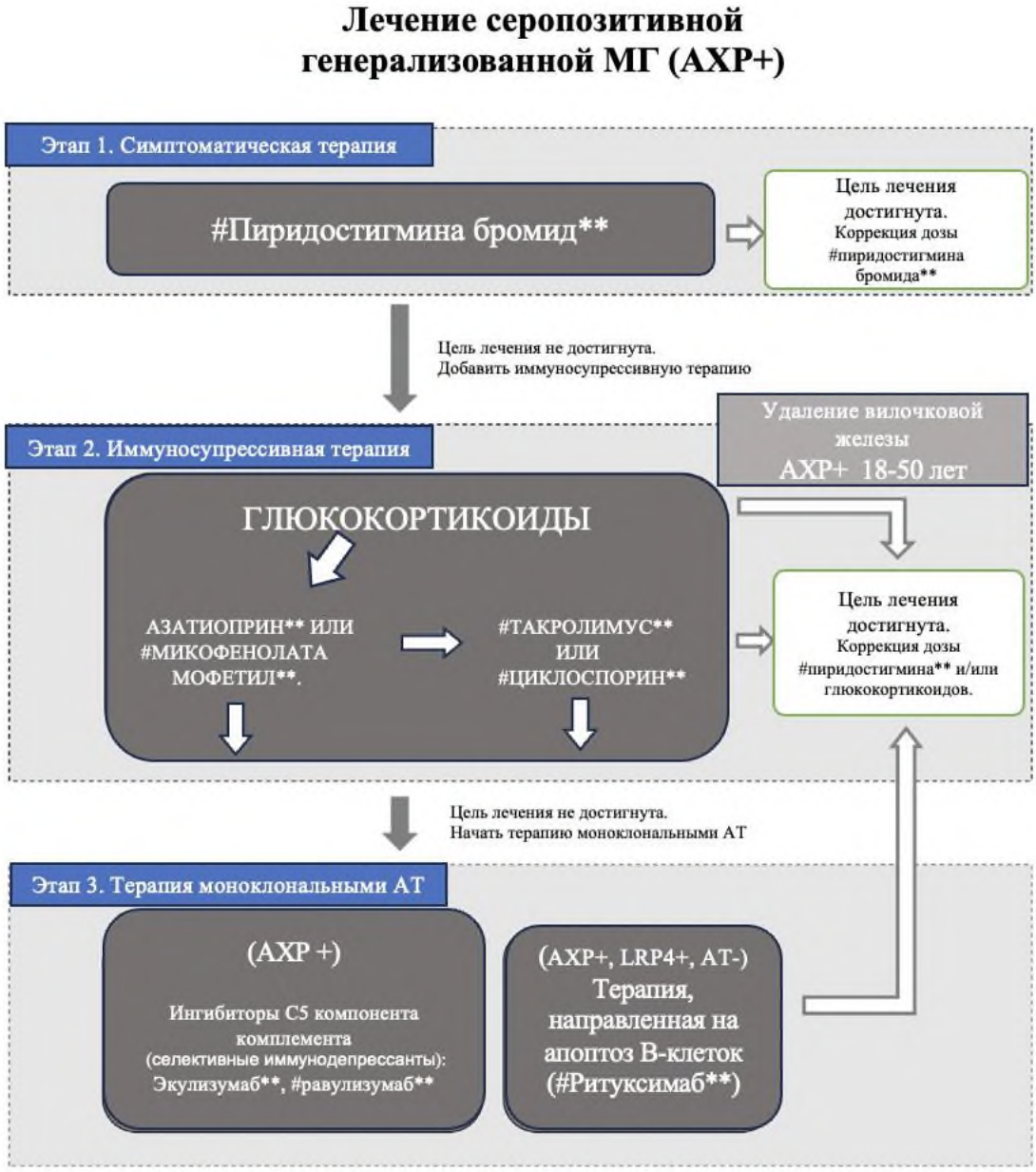
Хлорохин и гидроксихлорохин**	Используются для лечения / профилактики малярии и некоторых аутоиммунных заболеваний. Может вызвать ухудшение состояния при МГ. Использовать с осторожностью только при крайней необходимости и под наблюдением.
Глюкокортикоиды	Входят в стандартную схему лечения МГ, но может вызвать временное ухудшение в течение первых 2 недель, что требует настороженности при начале терапии.
Пеницилламин**	Используется при болезни Вильсона и ревматоидном артрите. Избегать использования.
Моноклональные антитела (ипилимумаб**, пембролизумаб**, атезолизумаб**, ниволумаб**)	Используются для лечения некоторых видах онкологических заболеваний. Могут провоцировать развитие МГ или ухудшать течение заболевания. Использовать с осторожностью в зависимости от онкологического статуса.
Рентгеноконтрастные средства, содержащие йод	В отдельных случаях возможно ухудшение состояния при МГ. Использовать с осторожностью
Препараты магния	Потенциально опасны при внутривенном введении, например, при эклампсии на поздних сроках беременности или гипомагниемии. Использовать только в случае крайней необходимости под контролем состояния пациента
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин**, правастатин, розувастатин, симвастатин**)	Используются при гиперхолестеринемии. В некоторых случаях может привести к ухудшению течения МГ. Использовать с осторожностью.
Живые ослабленные вакцины (вакцина для профилактики кори, вакцина для профилактики паротита, вакцина для профилактики краснухи, вакцина для профилактики ветрянной оспы, вакцина для профилактики полиомиелита, вакцина для профилактики гриппа (живая), Вакцина для профилактики ротовирусной инфекции,	Не влияют на течение МГ, но противопоказаны пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию в связи с риском развития инфекционных осложнений, связанных с введением живого ослабленного возбудителя заболевания.

пентавалентная, живая, вакцина для профилактики оспы, вакцина для профилактики желтой лихорадки)	
Антипсихотические средства, анксиолитики	Используются для лечения психических расстройств. Могут привести к обострению МГ. Избегать использования.
Миорелаксанты периферического действия	Используются для расслабления скелетных мышц при проведении общей анестезии при хирургических вмешательствах и ИВЛ. Противопоказаны при тяжелой форме МГ.
Натрия оксибутират**	Средство для неингаляционного наркоза. Противопоказано при миастении.
Мочегонные препараты	Используются для лечения отеков. Могут привести к обострению МГ. Использовать антагонисты альдостерона и другие калийсберегающие средства .

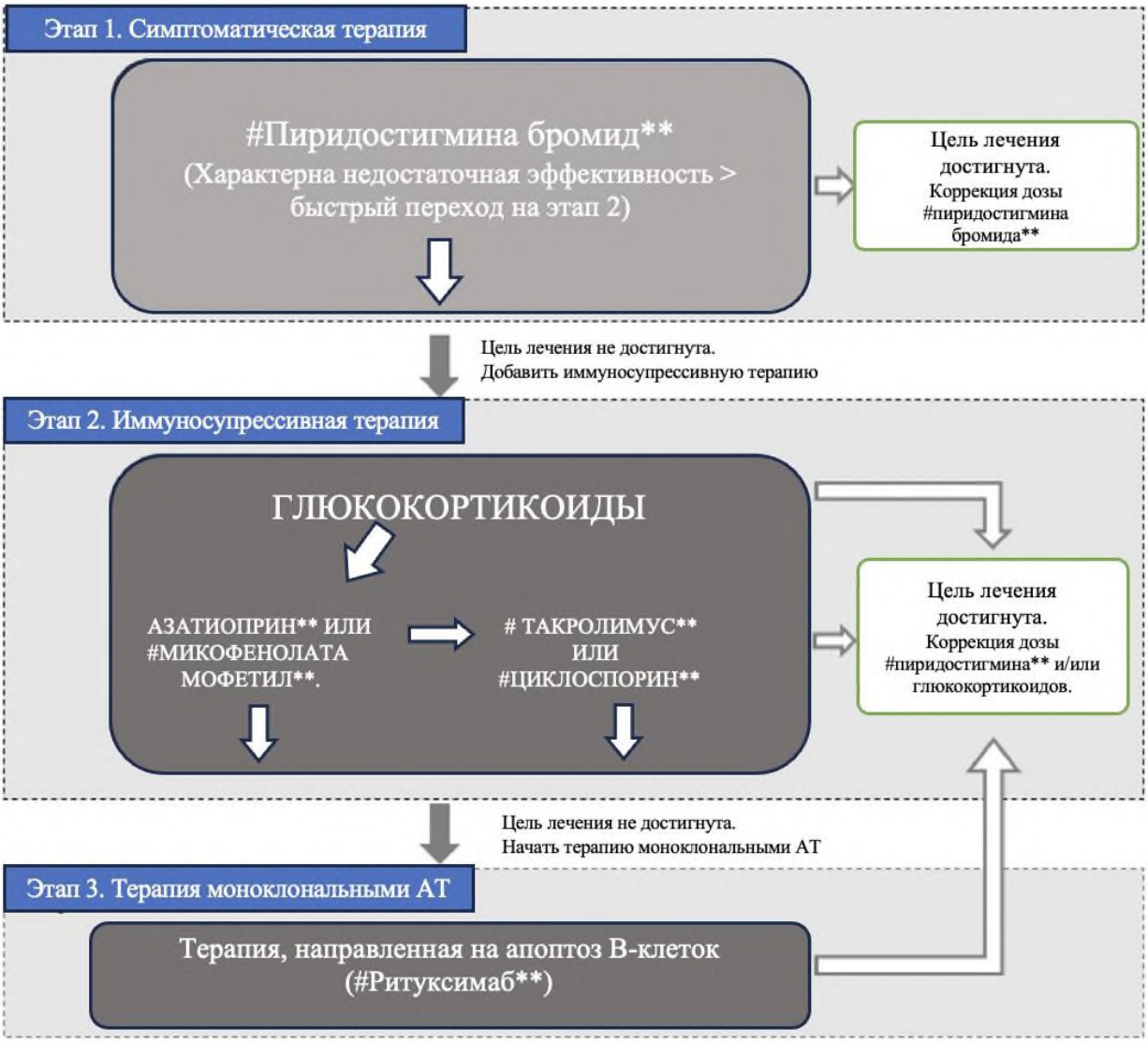
Narayanaswami P. et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. // Neurology. UnitedStates, 2021. Vol. 96, № 3. P. 114–122;

Миастения и миастенические синдромы / Санадзе А. Г. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 256 с.

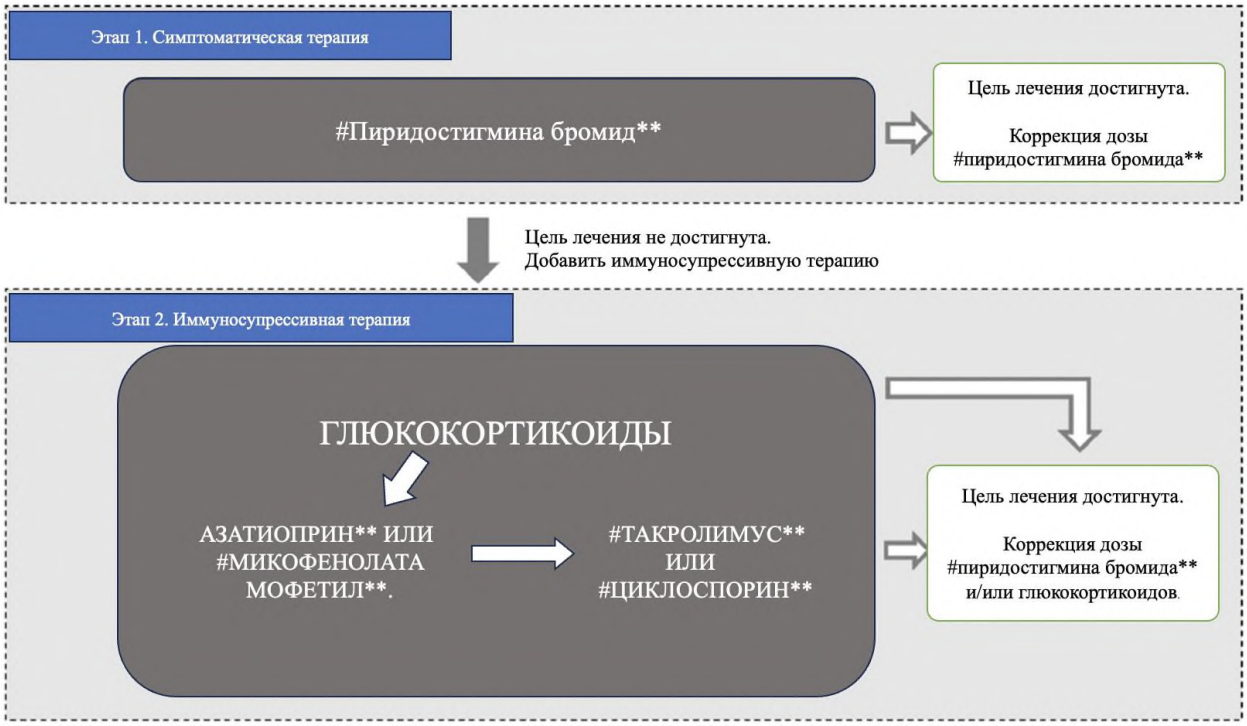
Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Лечение серонегативной генерализованной МГ (MuSK+)



Лечение глазной формы МГ



Приложение В. Информация для пациента

1. Что такое миастения?

Миастения — это аутоиммунное заболевание, при котором нарушается передача сигналов от нервов к мышцам. Это приводит к **мышечной слабости**, усиливающейся при нагрузке и улучшающейся в покое.

2. Основные симптомы

- **Глаза:** опущение век (птоз), двоение в глазах (диплопия).
- **Лицо и горло:** трудности с жеванием, глотанием, невнятная речь.
- **Конечности:** слабость в руках/ногах, быстрая утомляемость.
- **Дыхание:** одышка, слабость дыхательных мышц (требует экстренной помощи!).

3. Что делать при ухудшении состояния?

- **Миастенический криз** (резкая слабость, нарушение дыхания/глотания):
  - *Немедленно вызвать скорую помощь (103/112)!*
  - Сообщить врачу о диагнозе «миастения».
- **Плановое обращение к врачу:** при нарастании слабости, инфекциях, изменении реакции на препараты.

4. Лечение: ключевые правила

- **Препараты:**
  - *#Пиридостигмина бромид*** — улучшает нервно-мышечную передачу (принимать строго по графику!).
  - *Кортикоиды* и *иммунодепрессанты* — снижают активность иммунной системы.
  - *Моноклональные антитела* — в тяжелых случаях.
- **Немедикаментозные методы:** плазмаферез, тимэктомия (удаление вилочковой железы).
- **Важно:**
  - Не пропускать прием препаратов!
  - Избегать самолечения — многие лекарства опасны при миастении (см. раздел 5).

5. Опасные факторы и запреты

- **Избегайте:**
  - *Стресс, недосып, физическое переутомление.*

- *Инфекции* — соблюдайте гигиену, вакцинируйтесь (только после консультации с врачом!).
- *Лекарства:*
  - Антибактериальные препараты системного действия (аминогликозиды, фторхинолоны).
  - Миорелаксанты, препараты магния, бета-блокаторы.
  - Снотворные и седативные средства без согласования с врачом.
- *Перегрев* (сауны, горячие ванны).

6. Образ жизни: рекомендации

- **Режим дня:** чередуйте активность и отдых. Избегайте длительной нагрузки на одну группу мышц.
- **Питание:**
  - Ешьте мягкую пищу при нарушении глотания.
  - Принимайте #пиридостигмина бромид** за 30–40 мин до еды для улучшения жевания.
- **Физическая активность:**
  - Умеренные упражнения (ходьба, плавание, йога) после консультации с врачом.
- **Безопасность дома:**
  - Установите поручни в ванной, избегайте скользких поверхностей.

7. Беременность и миастения

- Планируйте беременность в период ремиссии.
- Регулярно наблюдайтесь у невролога и акушера-гинеколога.
- Некоторые препараты (например, #азатиоприн**) могут быть безопасны, но требуют контроля.

8. Контакты

- Лечащий врач-невролог: _____
- Телефон скорой помощи: 103/112.
- Экстренный контакт родственника: _____

Важно!

- Носите с собой *медальон/браслет* с указанием диагноза.
- Ежегодно проходите обследование по согласованию с лечащим врачом.

Проверьте себя:

- Знаете ли вы симптомы миастенического криза?
- Всегда ли носите с собой список принимаемых препаратов?
- Обсудили ли с врачом план действий при инфекциях/стрессах?

Данная памятка не заменяет консультацию врача. Индивидуальные рекомендации уточняйте у специалиста.

Достоверность подтверждена:

- Рекомендации MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America).
- Методическое пособие Санадзе А.Г. «Как жить с миастенией».
- Актуальные клинические протоколы лечения (2020–2023 гг.).

Если вы обнаружили неточности или нуждаетесь в дополнении, свяжитесь с вашим лечащим врачом

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Шкала комитета медицинских исследований для оценки мышечной силы

Название на русском языке: Шкала комитета медицинских исследований для оценки мышечной силы

Оригинальное название: The Medical Research Council Manual Muscle Testing (MRC)

Источник: Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. Muscle Nerve. 1991 Nov;14(11):1103-9. doi: 10.1002/mus.880141111. PMID: 1745285.

https://www.ukri.org/councils/mrc/facilities-and-resources/find-an-mrc-facility-or-resource/mrc-muscle-scale/

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить)

Назначение: для количественной оценке мышечной силы

Содержание:

Сила мышц	Баллы
Нормальная мышечная сила	5
Движение с преодолением активного сопротивления (сила снижена) и силы тяжести	4
Движение с преодолением силы тяжести в полном объеме	3
Движение конечности без преодоления силы тяжести	2
Видимое сокращение мышц без движения в суставе (не оценивается при сгибании бедра)	1
Отсутствие видимых мышечных сокращений	0

Примечание: оценку MRC для каждой мышцы указывать целыми числами.

Ключ (интерпретация): проводится балльная оценка силы тестируемых мышц, согласно данным, приведенным в таблице

Пояснения: основу тестирования всех мышц составляют принципы мануального мышечного тестирования. Специалисту следует знать положение тестируемой части тела и какое движение позволяет в наибольшей степени нагрузить тестируемую мышцу. Специалист следит, чтобы мышцы-агонисты были, по возможности, "выключены" из движения, а тестируемая мышца максимально "включалась" в работу.

Утверждено:
Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»

Президент АКР, академик РАН

_____ Ю.А. Шелыгин

М.П.

Клинические рекомендации

Болезнь Гиршпрунга

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	**Q43.1, Q43.8**
Возрастная группа:	**Взрослые**
Год утверждения:	**2025**

Разработчик клинических рекомендаций:

Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»

Оглавление

Список сокращений 4

Термины и определения 4

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 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

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 Хирургическое лечение взрослых пациентов с болезнью Гиршпрунга 16

3.2 Лечение долихоколон……...19

3.3 Иное лечение…….20

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 20

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 20

5.1 Профилактика 20

5.2 Диспансерное наблюдение 20

6. Организация оказания медицинской помощи 21

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 22

Критерии оценки качества медицинской помощи 22

Список литературы 24

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 29

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 31

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 33

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 34

Приложение В. Информация для пациента 35

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 37

Список сокращений

АХЭ - ацетилхолинэстераза

БГ - болезнь Гиршпрунга

ЗАПК – запирательный аппарат прямой кишки

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

МКБ - международная классификация болезней

РАИР - ректоанальный ингибиторный рефлекс

РКИ - рандомизированное клиническое испытание

РФП - радиофармацевтический препарат

ТТГ - тиреотропный гормон

Термины и определения

Мегаколон - это расширение ободочной или всей толстой кишки.

Мегаректум - это расширение прямой кишки.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Болезнь Гиршпрунга (БГ) - это врожденный порок развития толстой кишки, характеризующийся отсутствием ганглиев подслизистого и межмышечного нервных сплетений всей или части толстой кишки, а иногда и тонкой кишки, и приводящая к нарушению иннервации пораженного фрагмента кишки, что проявляется упорными запорами, обтурационной кишечной непроходимостью или картиной гиршпрунг-ассоциированного энтероколита [1].

Синонимы: врожденный аганглиоз толстой кишки.

Долихоколон – это аномалия развития, заключающаяся в удлинении всей ободочной кишки или одного из ее отделов [31, 45, 46]. В настоящее время не существует общепринятого определения долихоколон, прежде всего потому, что неизвестно, какую длину ободочной кишки следует считать нормальной. Рентгенологические и морфометрические исследования демонстрируют значительную вариабельность этого параметра в норме и к тому же результаты их существенно отличаются в зависимости от методологии [31, 46, 47]. Кроме того, несмотря на присутствие в Международной классификации болезней (код Q43.8, МКБ-10), долихоколон, как правило, не рассматривается в качестве отдельной, самостоятельной нозологической формы, а диагностика и лечение этого состояния обсуждаются в рамках других болезней – запоров (код K59.0, МКБ-10), заворота кишок (код K56.2, МКБ-10).

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

В основе развития БГ лежат различные эпигенетические механизмы, приводящие к нарушению колонизации кишечника энтеральными стволовыми клетками, происходящими из клеток нервного гребешка. Подобная неполноценная колонизация связана, в первую очередь, с нарушением пролиферации, выживания, миграции и дифференцировки энтеральных стволовых клеток в процессе развития энтеральной нервной системы [2,3,4,5].

Основными генами, контролирующими указанные выше процессы, являются: RET (рецептор тирозинкиназы), GDNF (нейтрофический фактор глиальных клеток), ENDRB (ген рецептора эндотелина-B), EDN3 (эндотелин-3) [2,4,6,7,8].

Кроме этого, существует гипотеза, согласно которой аганглиоз развивается

вследствие нарушения дифференцировки нервных клеток, уже достигших кишечной стенки. Влиять на созревание клеток могут различные факторы, такие, как гипоксия, воздействие химических агентов, повышенная радиация, вирусная инфекция [9,10, 57].

Накопление ацетилхолинэстеразы в слизистой оболочке наряду с отсутствием медиаторов, обеспечивающих тормозящий эффект в кишечной стенке, вызывает стойкий спазм, который служит патогенетическим признаком БГ [11,12].

Аганглионарный участок кишки не участвует в перистальтической активности и является, таким образом, зоной функционального препятствия для пассажа кишечного содержимого. В результате происходит хроническая задержка каловых масс в вышележащем отделе кишки, последний с течением времени расширяется и формируется мегаколон - основной клинический признак БГ.

Причина развития долихоколон неизвестна. Большинство авторов относят долихоколон к аномалиям развития толстой кишки [31, 45, 46, 47], хотя ряд исследователей допускает возможность приобретенного характера этого состояния [48, 49, 50].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным разных авторов уровень заболеваемости БГ колеблется от 1:30 тыс. до 1:5000 к общему числу новорожденных [13, 14, 15].

Распространенность аганглиоза толстой кишки варьирует и среди различных этнических групп. Так, согласно данным Калифорнийской программы мониторинга врожденных дефектов за период с 1983 по 1997 год, частота БГ среди новорожденных азиатского происхождения составила 2,8:10000, среди новорожденных афроамериканцев - 2,1:10000, европеоидов - 1,5:10000 и 1:10000 у латиноамериканцев [16]. В Японии за последние 4 десятилетия БГ диагностируется примерно у 1 из 5000 новорожденных [17].

Существует разница в частоте различных форм заболевания в зависимости от протяженности зоны аганглиоза. Случаи с коротким сегментом встречаются гораздо чаще и составляют до 80% от общего числа. Остальные 20% наблюдений приходятся на пациентов, у которых аганглионарный сегмент распространяется проксимальнее сигмовидной кишки [16].

В 5-8% случаев БГ является семейным заболеванием. Риск возникновения этого заболевания у родственников значительно выше по сравнению с остальным населением [18, 41, 42].

Несмотря на то, что БГ в большинстве случаев встречается как изолированное заболевание, генетическая роль в его развитии неоспорима. Мальчики болеют в 4–5 раз чаще

девочек, однако, при протяженных формах поражения распределение по полу может достигать 1:1–1:2. Семейные случаи БГ отмечаются в среднем у 8% больных. Риск развития заболевания в семье, где родители также имеют БГ, составляет 5%, при тотальном поражении толстой кишки – до 12%, а по некоторым данным при поражении подвздошной кишки частота развития БГ у сиблингов составляет до 30%. Наследование в этой группе связано с доминантным геном с неполной пенетрантностью и не имеет выраженной половой предрасположенности. Генетическими исследованиями установлено как минимум 10 мутаций в различных генах при БГ. Наиболее часто встречаются мутации в RET-гене (7–35%), EDNRB- гене (7%), END3- гене (менее 5%). БГ также может ассоциироваться с рядом хромосомных аномалий (до 12%), таких как трисомия 21 (болезнь Дауна – 5–7%), врожденные септальные пороки сердца (около 4%), центральный гиповентилляционный синдром, нейрофиброматоз, полиэндокринная неоплазия тип 2В, синдром Ваарденбурга, синдром Smith–Lemli–Opitz, аноректальные аномалии и др. [41].

Попытки выделения специфического гена болезни Гиршпрунга до настоящего времени не имели успеха, и БГ относят к наследственным мультифакториальным заболеваниям с высокой вариабельностью генетической составляющей.

БГ может встречаться в сочетании с другими врожденными аномалиями и пороками развития, такими как незавершенный поворот кишечника, пороки мочеполовых органов, врожденные пороки сердца, пороки развития конечностей, незаращение верхней губы и нёба, нарушения психического развития, патология слуха и иные дисморфогенетические заболевания. Кроме того, БГ может быть составляющей ряда генетических синдромов, таких как синдром Дауна, МЭН тип II Б и другими.

Наряду с генетическими факторами нельзя игнорировать и значение факторов внешней среды в возникновении аганглиоза толстой кишки. Подобно другим порокам развития нарушения кишечной иннервации могут наступить в определенные периоды развития эмбриона. Даже при генетической предрасположенности необходим вторичный фактор для подменной миграции нейробластов к сегментам кишечника. Такими факторами могут быть гипоксия, воздействие химических и лучевых агентов, вирусов и т.п. Таким образом, есть основания считать болезнь Гиршпрунга полиэтиологичной [41,42].

Распространенность долихоколон неизвестна. В силу неопределенности самого понятия и отсутствия общепринятых критериев диагностики, частота его выявления варьирует в весьма широких пределах – от 1,9% до 30% в описаниях серий случаев [46, 52, 53].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы

заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Класс - Другие врожденные аномалии (пороки развития) органов пищеварения (Q 43) [19]:

Q43.1 - Болезнь Гиршпрунга

Q43.8 - Другие уточненные врожденные аномалии кишечника.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация болезни Гиршпрунга [18, 20, 21, 22,58].

Анатомические формы заболевания.

Выделяют следующие анатомические формы:

- Наданальная форма - зона аганглиоза локализуется в нижнеампулярном отделе прямой кишки;
- Ректальная форма - недоразвитие интрамурального нервного аппарата распространяется на всю прямую кишку;
- Ректосигмоидная форма - аганглиоз занимает всю прямую кишку и часть или всю сигмовидную кишку;
- Субтотальная форма - в аганглионарный сегмент включена поперечная ободочная кишка;
- Тотальная форма — поражение всей толстой кишки, выявляется расширение подвздошной кишки. Тотальная форма аганглиоза всегда сопровождается поражением дистального (до 12-15 см) или более протяженного отдела подвздошной кишки [42].

У пациентов взрослого возраста по локализации расширения кишечника выделяют.

- Мегаректум;
- Мегасигма;
- Левосторонний мегаколон;
- Субтотальный мегаколон;
- Тотальный мегаколон;
- Мегаилеум.

По степени компенсации.

- Компенсированное состояние кишки — на протяжении многих лет у больного отмечается редкий, но самостоятельный стул или имеются запоры от 3 до 7 дней, которые легко разрешаются с помощью слабительных средств и клизм;

- Субкомпенсированное состояние в отличие от предыдущего требует интенсивных мероприятий по опорожнению кишки. В таких случаях без применения слабительных средств и клизм самостоятельный стул может отсутствовать свыше 7 дней;
- Декомпенсированное состояние характеризуется отсутствием позыва на дефекацию и самостоятельного стула. У многих пациентов толстая кишка бывает заполнена плотным кишечным содержимым или каловыми камнями. Зачастую даже интенсивные мероприятия не позволяют адекватно опорожнить толстую кишку. В подобных случаях показано срочное хирургическое лечение.

По клиническому течению заболевания у взрослых пациентов выделяют следующие варианты заболевания:

- Типичный («детский») вариант - интенсивный запор развивается достаточно быстро, практически отсутствует самостоятельный стул, быстро нарастают явления кишечной непроходимости;
- Пролонгированный вариант - медленное течение заболевания, когда с запором удается длительное время справляться с помощью консервативных мероприятий;
- Латентный вариант - впервые запор появляется после 14 лет, и, как правило, быстро развивается хроническая толстокишечная непроходимость. Появившийся запор нарастает, слабительные средства совершенно неэффективны, и для опорожнения кишки приходится прибегать к ежедневным клизмам.

Классификация долихоколон. Общепринятой классификации долихоколон не существует. По локализации преимущественного удлинения ободочной кишки выделяют следующие формы:

1. Долихосигма
2. Левосторонний долихоколон
3. Долихотрансверзум
4. Правосторонний долихоколон
5. Субтотальный долихоколон
6. Тотальный долихоколон [51,59].

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

При БГ у взрослых имеет место нарушение проходимости по аганглионарной зоне кишки, вследствие этого вышележащие отделы кишки постепенно расширяются и формируется мегаколон. Постепенно мегаколон прогрессирует в проксимальном

направлении. При отсутствии лечения развиваются осложнения: острая кишечная непроходимость, перфорация кишки, пролежень стенки кишки каловым камнем, заворот мегаколона.

Долихоколон обычно выявляется при обследовании пациентов с жалобами на запоры. Соответственно, именно запоры, а также связанные с ними вздутие живота и тяжесть в животе чаще всего рассматриваются как клинические проявления долихоколон [31, 46, 47, 51, 52]. Кроме того, долихоколон является фактором риска развития заворота кишки, что проявляется клинической картиной острой обтурационной или странгуляционной кишечной непроходимости [31, 46, 54, 55, 56]. Наиболее часто в клинической практике встречаются завороты сигмовидной кишки.

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

Критерии установки диагноза БГ у взрослых:

- запор в анамнезе с детского возраста;
- наличие зоны относительного сужения в дистальных отделах толстой кишки с супрастенотическим расширением (мегаколон) на ирригограммах;
- отсутствие ректоанального ингибиторного рефлекса при аноректальной манометрии.

В сомнительных случаях, при отсутствии характерного анамнеза, наличии нечеткой рентгенологической картины, ослабленной реакции внутреннего сфинктера на растяжение прямой кишки или противоречиях в результатах указанных тестов, необходимо проводить трансанальную биопсию стенки прямой кишки по Свенсону для оценки состояния интрамурального нервного сплетения.

2.1 Жалобы и анамнез

К основным клиническим симптомам у взрослых пациентов с БГ относят запор и вздутие живота, которые обычно возникают в раннем детстве. Однако клинические проявления могут иметь стертую картину у детей и развиться в зрелом возрасте [64]. Главной причиной обращения в клинику является запор, который отмечают все пациенты. При этом у большинства больных наблюдается отсутствие самостоятельного стула. Этот симптом всегда сочетается с отсутствием позыва на дефекацию. У ряда пациентов может иметь место и позыв на дефекацию и самостоятельный стул, однако остается ощущение неполного

опорожнения толстой кишки. Наличие самостоятельного стула у этих пациентов обусловлено сохранившейся пропульсивной способностью тех отделов толстой кишки, которые располагаются проксимальнее аганглионарной зоны [23, 24, 60].

Вздутие живота регистрируется у половины пациентов. Этот симптом отмечается на фоне длительного отсутствия самостоятельного стула и исчезает после опорожнения толстой кишки. Боли в животе носят, как правило, приступообразный характер и возникают на высоте запора, который купируется применением очистительных клизм [25, 26, 41, 64].

Тошнота и рвота появляются, как правило, при декомпенсированном состоянии, сопровождаются болями в животе, длительным отсутствием самостоятельного стула. У ряда пациентов могут отмечаться слабость и недомогание как проявление общей интоксикации [27].

У взрослых пациентов практически не развиваются явления энтероколита, столь характерного для детей, страдающих БГ [18].

2.2 Физикальное обследование

Всем пациентам с подозрением на БГ **рекомендуется** прием **(**осмотр, консультация) врача-колопроктолога/врача-хирурга первичный, включая наружный осмотр перианальной области, оценку анального рефлекса [18, 28, 59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий. *Общеклинический осмотр необходимо выполнять у всех пациентов с подозрением на БГ, как с целью выявления характерных для БГ симптомов, так и для дифференциальной диагностики, оценки соматического статуса и сопутствующих заболеваний.*

При объективном осмотре у многих пациентов отмечается развернутый реберный угол. На фоне вздутия, увеличения в размерах толстой кишки заметны асимметрия живота, увеличение его в размерах, с растянутой передней брюшной стенкой и видимой на глаз перистальтикой. В то же время при адекватно проводимых консервативных мероприятиях мегаколон развивается медленно, что позволяет сохранить нормальную форму живота [16, 17, 18, 41, 60, 61, 63].

При компенсированном состоянии пальпация живота у пациентов с БГ может быть малоинформативной. При субкомпенсированном и декомпенсированном состояниях пальпаторно определяется раздутая газами или заполненная каловыми массами ободочная кишка, наиболее часто сигмовидная кишка. Она имеет форму баллонообразного цилиндра, располагающегося, как правило, в левой половине живота. В случае переполнения кишки

содержимым на ней остаются пальцевые вдавления. У ряда пациентов могут пальпироваться каловые камни, которые в некоторых наблюдениях смещаются в просвете кишки [16, 17, 18, 41, 23, 63].

Рекомендуется трансректальное пальцевое исследование (А01.19.004) прямой кишки всем взрослым пациентам с подозрением на БГ для оценки функционального состояния запирательного аппарата прямой кишки (ЗАПК), дифференциальной диагностики с другими аноректальными пороками развития, выявления каловых камней и сопутствующих заболеваний анального канала и прямой кишки [18, 41, 59, 63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий. *Трансректальное пальцевое исследование анального канала и прямой кишки проводится с целью оценки функционального состояния запирательного аппарата прямой кишки, наличия сопутствующих заболеваний анального канала и прямой кишки. У пациентов с наданальной формой заболевания пальцевое исследование позволяет выявить наличие каловых масс или копролитов в ампуле прямой кишки. В случае ректальной и более протяженной формы аганглиоза ампула прямой кишки, как правило, не содержит каловых масс [63].*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Специфическая лабораторная диагностика БГ отсутствует [18, 28, 41, 59]. Лабораторные диагностические исследования следует выполнять пациентам в ходе подготовки и планирования хирургического вмешательства для исключения сопутствующих заболеваний и состояний, а также при необходимости проведения дифференциальной диагностики.

Пациентам с мегаколон и подозрением на вторичный характер мегаколона, обусловленный эндокринологическими расстройствами, **рекомендуется** исследование уровня тиреотропного гормона в крови, общего кальция и калия в крови для уточнения этиологии заболевания [30].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рентгенологические методы исследования дают возможность оценить функциональное и морфологическое состояние толстой кишки при подозрении на болезнь Гиршпрунга, что существенно влияет на выбор дальнейшей диагностической и лечебной

тактики [18, 32, 41, 59, 61, 63]. Напротив, выявление долихоколон при обследовании существенно не влияет на дальнейшую тактику. Пациентам с хроническими запорами на фоне долихоколон диагностическая программа формируется в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению хронических запоров [31, 46, 47].

Всем пациентам с подозрением на БГ **рекомендуется** ирригоскопия для подтверждения наличия мегаколон, оценки его распространенности, выявления характерной для БГ рентгенологической картины [18, 31, 33, 36, 59, 61, 63].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарий. *Основным методом диагностики мегаколона является рентгенологический - измерение ширины просвета кишки при тугом ее наполнении, обычно взвесью бария сульфата**, в условиях двойного контрастирования (ирригоскопия). Нормальные значения были получены в двух основных рентген-морфометрических исследованиях и оказались сопоставимы за исключением ширины прямой кишки [31, 33, 62].*

Таблица 1. Ширина просвета различных отделов толстой кишки в норме.

Отдел кишки	*Ширина просвета (см)*	
	Ачкасов С.И., 2003 (n=160)	*Preston DM, Lennard-Jones JE, et al, 1985 (n=50)*
Слепая	*4,0 - 9,0*	*-*
Восходящая	*2,5 - 9,0*	*5,0 - 9,3*
Поперечная	*2,5 - 8,5*	*4,5 - 8,3*
Нисходящая	*1,5 - 6,0*	*3,7- 7,1*
Сигмовидная	*1,5 - 6,0*	*3,3 - 6,3*
Прямая	*4,5 - 8,5*	*2,2 - 6,5*

Несоответствие в нормальных показателях диаметра прямой кишки между двумя исследованиями, вероятно, объясняется различиями в методике проведения теста. Косвенным подтверждением этого является тот факт, что верхний предел ширины прямой кишки у здоровых добровольцев по данным эвакуаторной проктографии составил 8,3 см [34].

Для БГ характерна резкая граница между расширенной ободочной кишкой и относительно суженным дистальным аганглионарным сегментом различной протяженности (чаще прямая кишка, возможно с частью сигмовидной)[18, 63].

При декомпенсированных формах заболевания и резко выраженном расширении

кишки бывает довольно трудно определить границу поражения. Аганглионарный отдел кишки не выглядит по–настоящему «суженным». В таких случаях ориентироваться следует на разницу в диаметре дистальных и проксимальных отделов кишки – если она превышает 1,5 раза, следует предполагать наличие аганглионарной зоны [63].

Эндоскопические методы исследования.

Рекомендуется всем пациентам взрослого возраста с подозрением на БГ ректороманоскопия для выявления характерного резкого перехода относительно суженного аганглионарного участка кишки в вышележащий расширенный [18, 63, 64].

Уровень убедительности рекомендаций С *(*уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий. *При подозрении на БГ это исследование проводится без специальной подготовки. При наличии аганглиоза выраженный спазм стенки дистального отдела толстой кишки не позволяет каловым массам проникать в суженный участок, что является патогномоничным признаком заболевания. Проксимальнее суженного участка обнаруживается расширенная часть кишки, содержащая каловые массы. В этом отделе определяются сглаженность и продольная направленность складок слизистой оболочки, иногда ее атрофия или гиперемия [63].*

Физиологические методы исследования.

Рекомендуется всем взрослым пациентам с подозрением на БГ аноректальная манометрия для определения ректоанального ингибиторного рефлекса [9, 22, 28, 36, 59, 62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий. *У пациентов с подозрением на БГ важным диагностическим тестом является аноректальная манометрия, в частности, исследование ректоанального ингибиторного рефлекса (рефлекторного расслабления внутреннего сфинктера в ответ на повышение давления в прямой кишке). Отсутствие ректоанального ингибиторного рефлекса является надежным диагностическим критерием БГ с чувствительностью 91,6% [35].*

2.5 Иные диагностические исследования

Рекомендуется биопсия стенки прямой кишки по Свенсону (трансанальная полнослойная резекция прямой кишки в продольном направлении по задней полуокружности, длиной до 6 см, шириной 1 см, с последующим ушиванием раны наглухо, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала прямой

кишки (A08.19.001) пациентам с подозрением на БГ с целью дифференциальной диагностики с идиопатическим мегаколон, когда имеются противоречия между данными аноректальной манометрии и рентгенологической картиной [22, 36, 43, 63].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарий. *Решающее значение в диагностике БГ имеет полнослойная биопсия стенки прямой кишки. Методика предложена O. Swenson (1955) и заключается в иссечении полнослойного фрагмента стенки прямой кишки на расстоянии 3 см от зубчатой линии с последующим исследованием этого участка на наличие интрамуральных ганглиев. Выявление аганглиоза межмышечного и подслизистого нервных сплетений является надежным подтверждением БГ. Следует помнить, что зона физиологического гипо- и аганглиоза может распространяться до 6 см проксимальнее зубчатой линии. Во избежание ложноположительного результата исследования рекомендуется выполнение биопсии путем иссечения полнослойного лоскута шириной 1 см по задней стенке прямой кишки от зубчатой линии протяженностью не менее 6 см [63].*

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

Радикальное лечение БГ у взрослых в настоящее время рекомендовано только хирургическим путем [17, 18, 28, 41, 59, 63, 65]. Отсрочка хирургического вмешательства неизбежно приводит к прогрессированию мегаколона, ухудшению состояния и увеличению риска осложнений. Распространение мегаколона в проксимальном направлении может привести к необходимости более обширной резекции толстой кишки и ухудшению функциональных результатов лечения. Развитие осложнений может быть причиной многоэтапного хирургического вмешательства [18, 41, 59, 63, 65, 66].

3.1 Хирургическое лечение взрослых пациентов с болезнью Гиршпрунга.

Задача лечения - нормализация пассажа кишечного содержимого по толстой кишке и беспрепятственная его эвакуация через анальный канал. Этой цели можно добиться с помощью исключения аганглионарной зоны из кишечного транзита и восстановления эвакуаторной способности вышележащих отделов толстой кишки [17, 18, 41, 59, 63, 65].

Рекомендуется резекция прямой и расширенных отделов ободочной кишок с формированием конце-бокового наданального колоректального анастомоза по Дюамелю в модификации Г.И. Воробьёва при плановом хирургическом лечении взрослых пациентов с

неосложненным течением БГ [18, 36, 43, 44, 59, 61, 63, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий. *Данное оперативное вмешательство преследует следующие цели:*

- *исключения аганглионарной зоны из кишечного транзита без излишней травматизации тазовых органов;*
- *хорошие функциональные результаты хирургического лечения за счет сохранения кишечного компонента держания;*
- *исключение возможности повреждения внутреннего сфинктера;*
- *безопасность и асептичность формирования колоректального анастомоза;*
- *профилактика несостоятельности колоректального анастомоза;*
- *создание условий для хорошей функции анастомоза;*
- *уменьшение количества послеоперационных осложнений.*

Операцию производят в два этапа.

Первый этап. *Резекция расширенной ободочной и прямой кишок с резекцией аганглионарной зоны и формированием колоректального конце-бокового ретроректального анастомоза с избытком по Дюамелю в модификации Г.И. Воробьёва.*

Вначале производят мобилизацию расширенных отделов ободочной кишки с пересечением магистральных сосудов (нижнебрыжеечных — при низведении левых отделов ободочной кишки, нижнебрыжеечных и средних ободочных сосудов — при низведении правой половины ободочной кишки). Расширенная декомпенсированная часть толстой кишки при БГ имеет очень характерный внешний вид. Степень расширения может быть различной и по величине, и по протяженности, но всегда отмечается выраженная гипертрофия стенки с перестройкой наружного мышечного слоя. Этот отдел кишки обычно имеет серовато-белый цвет, наружный мышечный слой сплошным плотным футляром окружает кишечную стенку, которая в виде грубого полуспавшегося баллона занимает значительную часть брюшной полости. Гаустры в этом отделе кишки отсутствуют, кровеносные сосуды крупные, с множественными разветвлениями. Проксимальную границу резекции определяют на уровне, где диаметр расширенной кишки приближается к нормальному. Затем выполняют мобилизацию аганглионарной зоны. Ее производят как можно ближе к стенке кишки для уменьшения травматизации тазовых нервных сплетений. При этом мобилизацию прямой кишки производят циркулярно до уровня 7-8 см от наружного края ануса, а по задней стенке в межфасциальном пространстве - до тазового дна. На высоте 7-8 см от края анального канала кишку пересекают. Низводимую

кишку фиксируют к специальному проводнику, который проводят в ретроректальном тоннеле и с его помощью выпячивают заднюю стенку прямой кишки сразу над верхним краем анального канала.

Со стороны промежности, после дивульсии ануса, рассекают заднюю стенку прямой кишки на 1-2 см выше аноректальной линии над проводником. На верхнюю губу разреза накладывают 2-3 шва, которыми впоследствии заднюю стенку прямой кишки сшивают с передней стенкой низводимой кишки. Через разрез по ретроректальному тоннелю проводят низводимую кишку на проводнике. Затем проводник снимают, а избыток низведённой кишки фиксируют к перианальной коже. В просвет культи прямой кишки вводят газоотводную трубку.

Возможно выполнение операции лапароскопическим доступом [44]. В таком случае проводник не используется, а низведение кишки осуществляют с помощью корнцанга, введённого со стороны промежности через над анальный разрез задней стенки прямой кишки.

***Второй этап**. Отсечение избытка низведенной кишки и окончательное формирование колоректального анастомоза.*

Производят циркулярное отсечение избытка низведенной кишки на уровне ранее наложенных узловых швов. Затем формируют анастомоз путём сшивания задней стенки прямой кишки с передней стенкой низведенной кишки узловыми швами. Операцию отсечения избытка низведенной кишки и формирования отсроченного колоректального анастомоза выполняются через 12-15 дней после первого этапа [18, 24].

Рекомендуется многоэтапное хирургическое лечение взрослых пациентов в случае осложненного течения болезни Гиршпрунга [18, 59, 61, 63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий. *Показанием к многоэтапному хирургическому лечению служат ослабленное состояние пациента с выраженными метаболическими нарушениями, а также осложнения БГ, требующие выполнения ургентного вмешательства:*

- *острая кишечная непроходимость;*
- *перфорация кишки;*
- *пролежень толстой кишки каловым камнем;*
- *заворот мегаколона.*

В таком случае первым этапом выполняют резекция расширенных отделов

ободочной кишки по типу операции Гартмана. В зависимости от выраженности мегаколона выполняют резекцию сигмовидной кишки, резекцию левых отделов, левостороннюю гемиколэктомию). В последующем после нормализации состояния пациента (обычно через 6-12 месяцев) выполняется реконструктивно-восстановительное низведение ободочной кишки с формированием колоректального концебокового ретроректального анастомоза по Дюамелю в модификации Г.И. Воробьёва по описанной выше методике [18, 24].

3.2 Лечение долихоколон

Пациентам с хроническими запорами, у которых при обследовании был выявлен долихоколон и в анамнезе нет указаний на завороты кишки, **рекомендуется** лечение в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению запора [31, 46, 47, 67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий. *Выявление долихоколон у пациентов с хроническими запорами при отсутствии в анамнезе заворотов кишки не влияет на выбор тактики лечения, не является дополнительным показанием для выбора хирургического способа лечения и, в целом, не считается существенной находкой [46, 47].*

Рекомендуется колоноскопия у пациентов с заворотом долихосигмы без клинических или рентгенологических признаков ишемии и/или перфорации с целью оценки жизнеспособности кишки и, при отсутствии ишемии и/или перфорации, осуществление её эндоскопической деторсии и декомпрессии [54, 55, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

При неэффективности попыток ликвидации заворота долихоколон консервативными методами всем пациентам **рекомендуется** срочное хирургическое вмешательство [54, 55, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий. *Если кишка, формирующая заворот, жизнеспособна, то выполняется её деторсия. В случае наличия признаков нарушения кровоснабжения кишки, перфорации стенки кишки и/или перитонита, выполняется резекция пораженного участка без первичного анастомоза В дальнейшем, после обследования и уточнения функционального состояния оставшихся отделов, возможна восстановительная операция.*

3.3 Иное лечение

Отсутствует.

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

Специфических методов реабилитации пациентов с БГ не существует.

Если в процессе хирургического лечения была сформирована кишечная стома, то меры медицинской реабилитации целесообразно направить на восстановление естественного пассажа кишечного содержимого по ЖКТ. При этом характер оперативного вмешательства и объем резекции толстой кишки определяются по изложенным выше принципам (см. п.п. 3.1**)** [18, 59, 61, 63].

Общие принципы реабилитации после хирургического лечения:

1) Комплексная оценка исходного состояния пациента и формулировка программы реабилитации;

2) Мультидисциплинарный принцип организации реабилитационной помощи. Всем пациентам, которым в процессе хирургического лечения была сформирована кишечная стома, рекомендуется консультация и наблюдение специалистом по реабилитации стомированных пациентов.

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

5.1 Профилактика

Специфичных профилактических мероприятий при БГ нет. При наличии в анамнезе указаний на завороты долихоколон, в качестве профилактики жизненно опасных осложнений, рекомендуется плановое хирургическое вмешательство.

5.2 Динамическое наблюдение

С целью профилактики формирования стриктуры колоректального анастомоза в ранние сроки после операции Дюамеля, всем пациентам **рекомендуется** прием **(**осмотр, консультация) врача-колопроктолога первичный/повторный (B01.018.001/ B01.018.002)/ прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный/повторный (B01.057.001/ B01.057.002) еженедельно после выписки из стационара в течение 1 месяца. В дальнейшем больным рекомендуется обращаться для контрольного осмотра 1 раз в 3 месяца в течение 1

года (прием (осмотр, консультация) врача-колопроктолога (B04.018.001)/ прием (осмотр, консультация) врача-хирурга (B04.057.001) [18, 39, 59, 60, 62].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности рекомендации - 5)

Комментарий: *Цель мониторинга — оценка функциональных результатов лечения, а также выявление и коррекция поздних послеоперационных осложнений. Через 1 год после операции, кроме клинического осмотра для определения функционального состояния толстой кишки и исключения рецидива мегаколона, целесообразно проведение рентгенологического исследования желудочно-кишечного тракта (ирригоскопия или КТ-колография (A06.18.004.001/ A06.18.004.002/ A06.18.004.003)). Кроме этого, при наличии признаков нарушения функции держания кишечного содержимого может быть выполнено физиологическое исследование ЗАПК.*

При отсутствии поздних послеоперационных осложнений, требующих оперативной или консервативной коррекции, **рекомендуется** диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-колопроктолога (B04.018.001)/врача-хирурга (B04.057.001) пациентов взрослого возраста осуществлять 1 раз в год в течение 3-х лет [18, 24, 40].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности рекомендации - 5).

Комментарий. *В дальнейшем пациенты снимаются с диспансерного наблюдения, обращение к специалистам рекомендовано при появлении кишечной симптоматики.*

6. Организация оказания медицинской помощи

Плановое хирургическое лечение должно осуществляется в колопроктологических отделениях, где есть возможность проведения всего спектра необходимых диагностических исследований. Госпитализация пациентов может осуществляется как в плановом, так и в экстренном порядке. Показанием для плановой госпитализации служат невозможность проведения диагностических или лечебных манипуляций в амбулаторно-поликлинических условиях и необходимость проведения хирургического вмешательства.

Экстренная госпитализация может осуществляться как в колопроктологическое, так и хирургическое отделение. Показанием к экстренной госпитализации являются осложнения БГ:

- острая кишечная непроходимость,
- перфорация кишки,
- пролежень толстой кишки каловым камнем,
- заворот мегаколона.

Показания к выписке пациента:

- неосложненное течение раннего послеоперационного периода;
- контролируемый болевой синдром с возможностью его купирования пероральными препаратами в амбулаторных условиях;
- возможность пациента (для пациентов с ограниченными возможностями) самостоятельно продолжить курс консервативной терапии в амбулаторных условиях под наблюдением регионарного врача-колопроктолога.

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

Прогноз у взрослых пациентов, перенесших операцию Дюамеля в модификации Г.И. Воробьёва по поводу БГ, оперированных по вышеописанным методикам, является благоприятным при двух условиях:

- отсутствии поздних осложнений со стороны колоректального анастомоза;
- нормальной функции запирательного аппарата прямой кишки.

Поздние стриктуры колоректального анастомоза могут привести к развитию мегаколона, поэтому необходимо проведение строгого мониторинга у оперированных больных [9, 24].

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым при болезни Гиршпрунга (коды по МКБ - 10: Q43.1, Q43.8)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнена ирригоскопия (при установлении диагноза)	Да/Нет
2.	Выполнен осмотр/консультация врача-колопроктолога/врача-хирурга/врача-педиатра	Да/Нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при болезни Гиршпрунга (коды по МКБ - 10: Q43.1, Q43.8)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнена ирригоскопия (при установлении диагноза и/или при отсутствии выполнения на предыдущем этапе, и/или при недостаточной информативности ранее проведенного исследования)	Да/Нет
2.	Выполнена аноректальная манометрия (при установлении диагноза и/или при отсутствии выполнения на предыдущем этапе, и/или при недостаточной информативности ранее проведенного исследования)	Да/Нет

Список литературы

1. Kaiser G. Disorders and congenital malformations associated with Hirschsprung's disease. Hirschsprung's disease. 1982:49-53.
2. Torroglosa A., Villalba-Benito L., Luzon-Toro B. et al. Epigenetic mechanisms in hirschsprung disease. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20(13):3123.
3. Aminoso C., Garda-Minaur S., Martmez L. et al. Recurrence of Hirschsprung disease due to maternal mosaicism of a novel RET gene mutation. Clinical genetics. 2014; 85(4):401.
4. Lake J.I., Heuckeroth R.O. Enteric Nervous System Development: Migration, Differentiation, and Disease. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 2013; 305:1-24.
5. Langer J.C. Hirschsprung disease. Curr. Opin. Pediatr. 2013; 25(3):368-374.
6. Borrego S., Ruiz-Ferrer M., Fernandez R.M. et al. Hirschsprung's disease as a model of complex genetic etiology. Histol. Histopathol. 2013; 28:1117-1136.
7. Sarsu S.B., Karakus S.C., Erdem A.U. Colon perforation caused by a foreign body in Hirschsprung disease. J. Pediatr. Surg. 2012; 47(10):15-17.
8. Swenson O. Hirschsprung's disease: a review. Pediatrics. 2002; 109(5):914-918.
9. Воробьев Г.И., Жученко А.П., Ачкасов С.И. и соав. Болезнь Гиршпрунга у взрослых: 25-летний опыт клиники. Актуальные вопросы колопроктологии. 2003:414.
10. Baranyay F., Bogar G., Sebestyen M. Adult Hirschsprung's disease with mental retardation and microcephaly. Orv. Hetil. 2000; 141(30):1673-1676.
11. Вавилова Т.И., Воробьев Г.И., Жученко А.П. Гистохимическая диагностика болезни Гиршпрунга. Хирургия. 1986; 3:15-22.
12. De Arruda Lourencao P.L., Takegawa B.K., Ortolan E.V. et al. A useful panel for the diagnosis of Hirschsprung disease in rectal biopsies: calretininimmunostaining and acetylcholinesterasehistochesmistry. Annals of diagnostic pathology. 2013; 17(4):352-356.
13. Hanneman M.J., Sprangers M.A., Mik E.L. et al. Quality of life in patients with anorectal malformation or Hirschsprung's disease. Dis Colon Rectum. 2001; 44(11):1650-1660.
14. Bodian M., Carter C. A family study of Hirschsprung.disease. Annals of Human Genetics. 1963; 26(3):261-277.
15. Crocker N.L., Messmer J.M. Adult Hirschsprung's disease. Clin. Radiol. 1991; 44(4): 257-259.
16. Haricharan R.N., Georgeson K.E. Hirschsprung disease. Semin. Pediatr. Surg. 2008; 17(4):266-275.
17. Taguchi T., Obata S., Ieiri S. Current status of Hirschsprung's disease: based on a

nationwide survey of Japan. Pediatr. Surg. Int. 2017; 33(4):497-504.

18. Воробьев Г.И., Ачкасов С.И. Болезнь Гиршпрунга у взрослых. М.: Литтерра, 2009.

19. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. МКБ-10. Доступен с: www.10mkb.ru.

20. Szylberg L., Marszalek A. Diagnosis of Hirschsprung's disease with particular emphasis on histopathology. A systematic review of current literature. Przeglad gastroenterologiczny. 2014; 9(5):264-269.

21. Ленюшкин А.И. Детская колопроктология. Медицина, 1990.

22. Friedmacher F., Puri P. Classification and diagnostic criteria of variants of Hirschsprung's disease. Pediatric surgery international. 2013; 29(9):855-872.

23. Weber T.R., Fortuna R.S., Silen M.L. et al. Reoperation for Hirschsprung's disease. Pediatr. Surg. 1999; 34(1):156-157.

24. Бирюков О.М. Клинико-морфологическая характеристика болезни Гиршпрунга у взрослых. Диссертация канд. мед. наук, Москва, 2006, 189 с.

25. Красовская Т.В., Вавилова Т.И., Кобзева Т.Н. и соав. Диагностическая и лечебная тактика при острых формах болезни Гиршпрунга. Пробл. проктологии. 1990; 11:55-60.

26. Wilkinson D., Kenny S. Anorectal function is not always normal after surgery in Hirschsprung's disease. BMJ. 2012; 345:81-92.

27. Sharp N.E., Pettiford-Cunningham J., Shah S.R. et al. The prevalence of Hirschsprung disease in premature infants after suction rectal biopsy. J. Surg. Res. 2013; 184(1):374-377.

28. Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник колопроктолога. Литтера, 2012.

29. Воробьев Г.И. Мегаколон у взрослых (клиника, диагностика и хирургическое лечение). Диссертация докт. мед наук, Москва, 1982, 402 с.

30. Bharucha AE, Philips SF. Slow-transit Constipation. Curr Treat Options Gastroenterol. 2001 Aug;4(4):309-315. doi: 10.1007/s11938-001-0056-9.PMID: 11469989

31. Ачкасов С.И. Аномалии развития и положения толстой кишки. Клиника, диагностика, лечение. Диссертация докт. мед. наук, Москва, 2003, 294 с.

32. Bjornland K., Diseth T.H., Emblem R. Long-term functional, manometric, and endosonographic evaluation of patients operated upon with Duhamel technique. Pediatr. Surg. Int. 1998; 13(1):24-28.

33. Preston D.M., Lennard-Jones J.E., Thomas B.M. Towards a radiologic definition of idiopathic megacolon. Gastrointest Radiol, 1985; 10:167-9.

34. Gladman M.A., Dvorkin L.S., Scott S.M. et al. A novel technique to identify patients with megarectum. Dis Colon Rectum. 2007; 50:621-9.

35. Emir H., Akman M., Sarimurat N. et al. Anorectal manometry during the neonatal period: its specificity in the diagnosis of Hirschsprung‘s disease. European journal of pediatric surgery. 1999; 9(2):101-103.

36. Doodnath R., Puri P. A systematic review and meta-analysis of Hirschsprung's disease presenting after childhood. Pediatr Surg Int. 2010; 26(11):1107-1110.

37. Чепурной Г.И., Кивва А.Н. Сравнительная оценка различных способов оперативной коррекции болезни Гиршпрунга. Вестн. хир. 2001; 4:62-65.

38. Воробьев Г.И., Жученко А.П., Ефремов А.В. Поздние осложнения после операции Дюамеля по поводу болезни Гиршпрунга у взрослых. Пробл. проктологии. 1991; 12:58-62.

39. Catto-Smitt A.G., Coffey C.M., Nolan T.M. et al. Fecal incontinence after the surgical treatment of Hirschsprung's disease. J. Pediatr. 1995; 127(6):954-957.

40. Baillie C.T., Kenny S.E., Rintala R.J. et al. Long-term outcome and colonic motility after the Duhamel procedure for Hirschsprung's disease. J. Pediatr. Surg. 1999; 34(2):325-329.

41. Разумовский А.Ю., Дронов А.Ф., Смирнов А.Н., Холостова В.В. Болезнь Гиршпрунга у детей. Руководство для врачей. «ГЭОТАР-Медиа», Москва, 2019

42. Гераськин А.В., Дронов А.Ф., Смирнов А.Н. Детская колопроктология. Руководство для врачей. «Контэнт», Москва, 2012.

43. Alcocer-Sánchez E., López N.P.Y, Fernández-Álvarez J., Zárate-Osorno A. Hirschsprung's disease as a rare cause of refractory constipation in an adult patient. Case Reports Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed) . 2019 Apr-Jun;84(2):253-254. doi: 10.1016/j.rgmx.2018.02.001.

44. Ailabouni L., Lewis S.E. Laparoscopic Duhamel Procedure: Treatment for Adult Hirschprung's Disease. Case Reports Dis Colon Rectum 2024 Jul 1;67(7):e1458-e1459. doi: 10.1097/DCR.0000000000003228.

45. Энциклопедический словарь медицинских терминов. Под ред. Б.В.Петровского. - М.: Советская энциклопедия, 1982, 464 с.

46. Raahave D. Dolichocolon revisited: An inborn anatomic variant with redundancies causing constipation and volvulus. World J Gastrointest Surg. 2018 Feb 27;10(2):6–12. doi: 10.4240/wjgs.v10.i2.6.

47. Muller-Lissner S.A., Kamm M.A., Scarpignato C., Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. Am J Gastroenterol, 2004, 99: 1 –11.

48. Brummer P., Seppala P., Wegelius U. Redundant colon as a cause of constipation. - Gut, 1962, 3, 140-141.

49. Schagen van Leeuwen J.H. Sigmoid Volvulus in a West African Population. Dis. Colon. Rectum, 1985, Vol. 28, N10. - P. 712 - 716.

50. Heredia DJ, Dickson EJ, Bayguinov PO, Hennig GW, Smith TK. Colonic elongation inhibits pellet propulsion and migrating motor complexes in the murine large bowel. J Physiol. 2010;588:2919–2934. doi: 10.1113/jphysiol.2010.191445.

51. Воробьев Г.И., Саламов К.Н., Минц Я.В., Мушникова В.Н. Аномалии толстой кишки. Хирургия, 1989, №10, С. 154-155.

52. Brumer P, Seppälä P, Wegelius U. Redundant colon as a cause of constipation. Gut. 1962;3:140–141. doi: 10.1136/gut.3.2.140.

53. Ленюшкин А.И. Хирургическая колопроктология детского возраста. Руководство для врачей. - М., Медицина, 1999. – 368 с.

54. Vogel J.D., Feingold D.L., Stewart D.B. et al. Clinical Practice Guidelines for Colon Volvulus and Acute Colonic Pseudo-Obstruction. Dis Colon Rectum. 2016; 59(7):589-600. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000602

55. Gingold D, Murrell Z. Management of colonic volvulus. Clin Colon Rectal Surg. 2012;25:236–244. doi: 10.1055/s-0032-1329535

56. Brian WCA Tian, Vigutto G, Tan E et al. WSES consensus guidelines on sigmoid volvulus management. World J Emerg Surg. 2023;15;18(1):34. doi: 10.1186/s13017-023-00502-x.

57. Болезнь Гиршпрунга у детей : руководство для врачей [Электронный ресурс] / под ред. А. Ю. Разумовского, А. Ф. Дронова, А. Н. Смирнова, В. В. Холостовой - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. Режим доступа: https://medbase.ru/book/ISBN9785970448878.html

58. Маринчук А.Т., Пак Е.С., Петрова Т.М., Харьков А.С., Бухтин О.В. Болезнь Гиршпрунга: современное состояние проблемы, клиническое наблюдение. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2025;6(2):101-105. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-101-105. https://www.therapeutic-j.ru/jour/article/view/620/347

59. Клинические рекомендации. Колопроктология [Электронный ресурс] / под ред. Ю. А. Шелыгина - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. Режим доступа: https://medbase.ru/book/ISBN9785970443576.html ISBNISBN 978-5-9704-4357-6

60. Борзакова С. Н. и др. Болезнь Гиршпрунга в практике врача-педиатра //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 1 (197). – С. 145-151. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-145-151

61. Семионкин Е.И. Колопроктология (Учебное пособие) – М: ИД МЕДПРАКТИКА – М, 2004, 234 с. ISBN 5-901654-70-6

62. Алешин Д.В., Ачкасов С.И., Шахматов Д.Г., Суровегин Е.С., Сушков О.И., Фоменко О.Ю. Качество жизни больных идиопатическим мегаколон и его взаимосвязь с клинической симптоматикой и результатами диагностических тестов. Колопроктология. 2023;2

(84):40–48. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-2-40-4

63. Бирюков О.М., Ачкасов С.И. Болезнь Гиршпрунга у взрослых (обзор литературы) Колопроктология, 2010, № 4 (34)

64. Мирзахмедов М.М., Ахмедов М.А. Болезнь Гиршпрунга у взрослых: диагностика и лечение. – Гастроэнтерология, 2018 – https://elibrary.ru/download/elibrary_35123811_88321206.pdf

65. Говорухина О. А. Диагностика и лечение болезни Гиршпрунга у детей на современном этапе //Новости хирургии. – 2017. – Т. 25. – №. 5. – С. 510-517.

66. Карпухин О. Ю. и др. Клинико-статистические параллели у пациентов различных возрастных групп при болезни Гиршпрунга //Практическая медицина. – 2016. – Т. 1. – №. 4 (96). – С. 97-101.

67. Клинические рекомендации. Запор. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/274_3

68. Чубарова А. И. и др. Опыт диагностики и лечения пациентов с тотальным и субтотальным аганглиозом кишечника //Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 6. – №. 2. – С. 26-37.

69. Халадова Л. М., Салагаева В. С., Тотиков З. В. Оценка методов диагностики и результатов оперативного лечения болезни Гиршпрунга у детей // Научный Лидер. 2024. №4 (154).

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

№	Ф.И.О.	Ученая степень	Ученое звание	Профессиональная ассоциация
1.	Алешин Денис Викторович	К.м.н.	-	Ассоциация колопроктологов России
2.	Ачкасов Сергей Иванович	Д.м.н.	Член- корр. РАН, профессор	Ассоциация колопроктологов России
3.	Зароднюк Ирина Владимировна	Д.м.н.	-	Ассоциация колопроктологов России
4.	Кашников Владимир Николаевич	Д.м.н.	Доцент	Ассоциация колопроктологов России
5.	Москалев Алексей Игоревич	К.м.н.	-	Ассоциация колопроктологов России
8.	Сушков Олег Иванович	Д.м.н.	-	Ассоциация колопроктологов России
9.	Фоменко Оксана Юрьевна	Д.м.н.	-	Ассоциация колопроктологов России
10.	Фролов Сергей Алексеевич	Д.м.н.	Профессор	Ассоциация колопроктологов России
12.	Шелыгин Юрий Анатольевич	Д.м.н.	Академик РАН, профессор	Ассоциация колопроктологов России

Большинство членов рабочей группы являются членами Ассоциации колопроктологов России. Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Врачи-колопроктологи
2. Врачи-хирурги
3. Врачи-гастроэнтерологи
4. Врачи-терапевты
5. Врачи общей практики (семейные врачи)
6. Врачи-эндоскописты
7. Средний медицинский персонал
8. Студенты медицинских вузов, ординаторы, аспиранты.

Таблица 1. Шкала оценки УДД (уровней достоверности доказательств) 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 УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ (рандомизированные клинические испытания) 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 УУР (уровней убедительности рекомендаций) 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 (клинические рекомендации), 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 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 28.12.2024) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.07.2025)

2.Постановление Правительства Российской Федерации от 17.11.2021 г. № 1968 «Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6 - 9 и 11 статьи 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

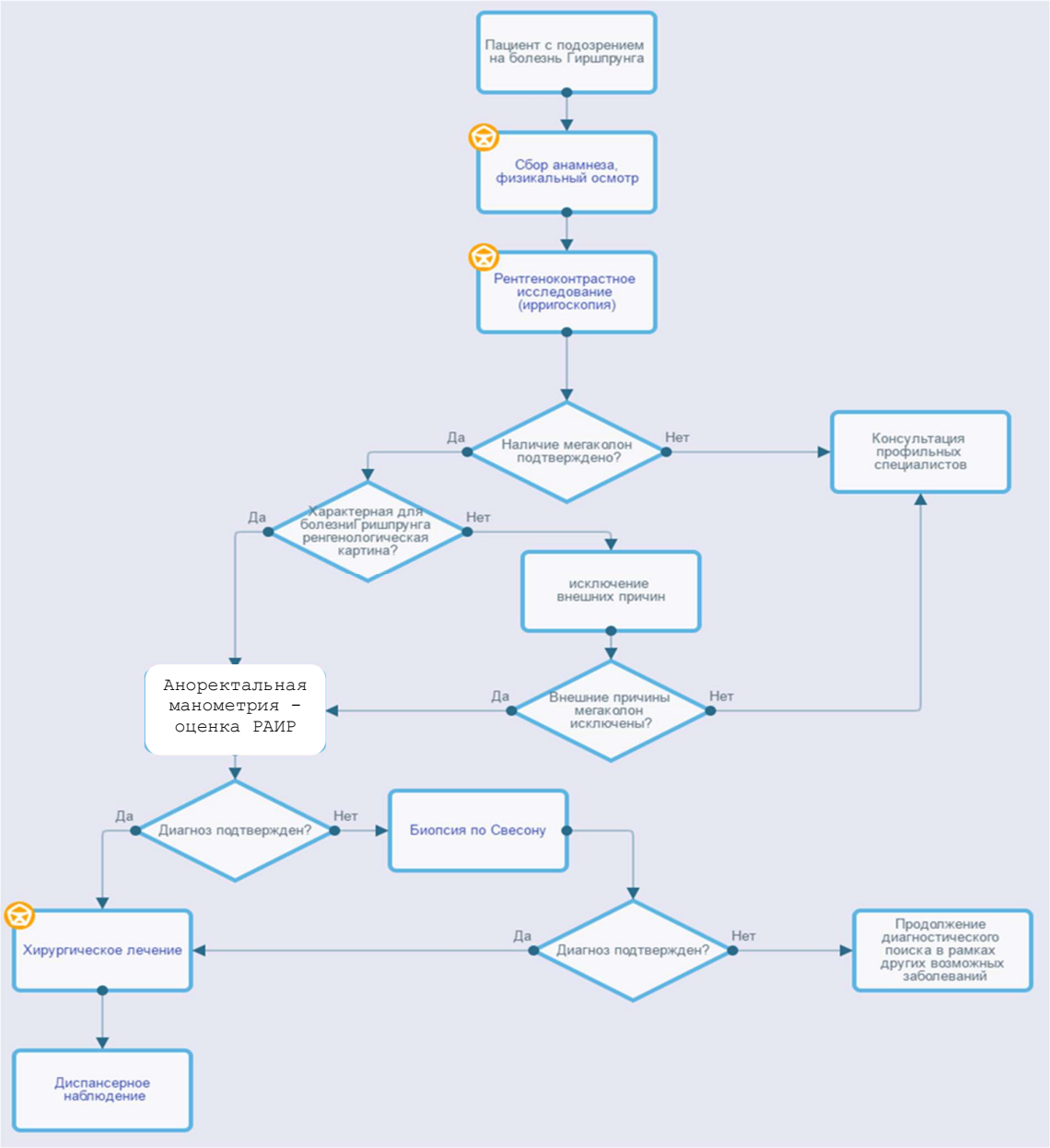
3.Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 апреля 2010 г. № 206н (ред. от 21.02.2020) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности колопроктологического профиля»

4.Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми»

5биоп органы исполнительной власти, для оказания медицинской помощи в соответствии с едиными требованиями базовой программы обязательного медицинского страхования"

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм ведения пациента с болезнью Гиршпрунга



Приложение В. Информация для пациента

Информация о заболевании. Болезнь Гиршпрунга (врожденный аганглиоз) - это аномалия развития толстой кишки, характеризующаяся отсутствием ганглиев подслизистого и межмышечного нервных сплетений на определенном участке кишечной стенки [18]. Ганглий - форма организации собственного нервного аппарата всех внутренних органов. Он представляет собой скопление тел нервных клеток - нейронов, окруженных вспомогательными клетками - глией. Ганглии относятся к периферической нервной системе и участвуют в регуляции деятельности внутренних органов. Патогенез аганглиоза связан с нарушением миграции нейробластов из вагусного нервного гребешка в процессе эмбриогенеза. Поскольку прямая кишка заселяется нейробластами в последнюю очередь, то зона аганглиоза практически всегда начинается в самом дистальном отделе прямой кишки. Чем раньше прекращается миграция, тем длиннее аганглионарный сегмент [4, 5, 68].

Вероятно, аганглионарный участок кишки не участвует в перистальтической активности и является, таким образом, зоной функционального препятствия для пассажа кишечного содержимого [16]. В результате происходит хроническая задержка каловых масс в вышележащем отделе кишки, последний с течением времени расширяется и формируется мегаколон - основной клинический признак болезни Гиршпрунга [18, 69].

Болезнь Гиршпрунга относительно редкое заболевание, частота его составляет от 1:30000 до 1:5000 к общему числу новорожденных [13, 14]. Мальчики болеют в 4-5 раз чаще девочек [15]. В большинстве случаев яркая клиническая картина в виде отсутствия стула, резкого вздутия живота проявляется буквально с рождения. В силу этого большая часть больных подвергается хирургическому лечению уже в раннем детстве. Однако у небольшого числа пациентов симптомы болезни могут быть значительно менее выраженными, и только декомпенсация функции кишки или развитие осложнений заставляет их обращаться к врачу уже во взрослом состоянии.

Основными клиническими проявлениями болезни Гиршпрунга являются упорные запоры, как правило, с раннего детства и постоянное вздутие живота, не зависящее от опорожнения кишечника. Постепенно запоры прогрессируют, в расширенных отделах ободочной кишки формируются каловые камни, которые могут привести к развитию кишечной непроходимости или даже перфорации кишки вследствие пролежня камнем, и, соответственно, необходимости экстренной операции [18].

Лечение болезни Гиршпрунга только хирургическое. Причем чем раньше выполнена операция, тем лучше ее функциональный результат. Отсрочка хирургического вмешательства приводит к прогрессированию мегаколона и увеличению риска осложнений [24]. Операции все равно не избежать, но распространение мегаколона в проксимальном направлении приведет к необходимости более обширной резекции толстой кишки. А развитие осложнений будет причиной многоэтапного лечения с куда более высоким риском для здоровья и вероятностью формирования стомы, чаще временной, но иногда и постоянной. Своевременно же выполненная операция позволяет пациентам вести полноценную жизнь без каких-либо ограничений. Женщины после

операции имеют большие шансы зачатия естественным путем и полноценного вынашивания беременности.

Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Отсутствуют.

Утверждено:

Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»

Президент АКР, академик РАН

_____ Ю.А. Шелыгин

М.П.

Клинические рекомендации

Ректовагинальный свищ

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	**N82.3**
Возрастная группа:	**взрослые**
Год утверждения:	**2025**

Разработчик клинических рекомендаций:

Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»

Оглавление

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 болезни 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….8

2.1 Жалобы и анамнез……..…….....8

2.2 Физикальное обследование……..…..9

2.3 Лабораторные диагностические обследования…….....9

2.4 Инструментальные диагностические исследования……..…….....10

2.5 Иные диагностические исследования……..…..11

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения……..11

1. Консервативное лечение…….....11

2. Хирургическое лечение……..…12

2.1 Хирургическое лечение РВС низкого уровня……...12

2.2 Хирургическое лечение ректовагинальных свищей высокого уровня……12

2.3 Малоинвазивное хирургическое лечение ректовагинальных свищей……...15

2.4 Роль кишечной стомы в лечении ректовагинальных свищей……..…17

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов……...17

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики……18

1. Профилактика……..……....18

2. Наблюдение……..…….....19

6. Организация оказания медицинской помощи……...19

1. Показания для госпитализации в медицинскую организацию…….…..19

2. Показания к выписке пациента из медицинской организации…….....19

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)…….……20

Критерии оценки качества медицинской помощи……....20

Список литературы…….....21

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и

пересмотру клинических рекомендаций……29

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций..……...30

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие

показаний к применению и противопоказаний, способов применения и

доз лекарственных препаратов, инструкции по применению

лекарственного препарата……32

Приложение Б. Алгоритм действий врача…….……33

Приложение В. Информация для пациента……...34

Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях ……..…..…….……37

Список сокращений

БК - болезнь Крона

ЗАПК - запирательный аппарат прямой кишки

МАЖТ - микроинъекционная аутотрансплантация жировой ткани

МРТ - магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

РВС - ректовагинальный свищ

УЗИ - ультразвуковое исследование

Термины и определения

Рецидив РВС - повторное появление патологического сообщения между прямой кишкой и влагалищем спустя некоторое время после операции, сопровождавшейся положительным результатом, т.е. отсутствием на какой-то период времени клинических симптомов РВС (выделение кишечного содержимого через влагалище).

Сфинктеросохраняющая операция - операция, при которой не происходит травмы сфинктерного аппарата прямой кишки, или воздействие на сфинктерный аппарат является минимальным и не приводит к клинически значимому нарушению функции держания кишечного содержимого.

Губовидный ректовагинальный свищ – свищ, у которого слизистая влагалища переходит непосредственно в слизистую прямой кишки.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

РВС- патологическое соустье между прямой кишкой и влагалищем [1].

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

Частота РВС не превышает 5% от всех свищей прямой кишки [1,2]. Однако, учитывая полиэтилогичность заболевания, реальное число больных с РВС остается неизвестным. Истинные показатели частоты заболевания неизвестны, так как эти пациентки по-прежнему остаются «многопрофильными» и получают помощь в гинекологических, проктологических, общехирургических стационарах, либо не лечатся вообще.

Наиболее частыми причинами возникновения РВС являются:

- Осложненные роды (затяжные роды, разрывы промежности). Известно, что 88% ректовагинальных свищей возникают после акушерской травмы, при этом травма промежности с последующим формированием свища отмечается в 0,1% родов через естественные родовые пути [2-8].
- РВС являются перианальными проявлениями у пациентов с болезнью Крона (БК) в 2-23 % наблюдений [9-12].
- Частота формирования РВС после низкой передней резекции прямой кишки составляет 1,6-5,1% [13,14,15,16]. В последние годы количество послеоперационных РВС значительно возросло за счет использования различных степлеров при хирургическом лечении геморроя и применения синтетических имплантов при хирургической коррекции тазового пролапса [17,18]. Частота формирования РВС после такого хирургического лечения отмечается в 0,15% случаев [18,19].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболеваемость РВС составляет 0,1 случая на 10 тыс. населения в год, а распространенность заболевания составляет не более 0,5 случаев на 100 тыс. населения [1,2,6,7].

Учитывая полиэтилогичность заболевания и связанное с этим отсутствие четких алгоритмов маршрутизации данной категории пациентов, предположительное количество больных с РВС значительно выше. Наиболее часто заболевание развивается у молодых женщин в возрасте от 20 до 40 лет.

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

Класс - Болезни мочеполовой системы (XIV).

N82.3─Свищ влагалищно-толстокишечный.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

РВС делятся:

1. **По этиологическому фактору:**

- Посттравматические:

- послеродовые

- ранения инородными предметами и половые девиации [20]

- послеоперационные (резекции прямой кишки с аппаратными анастомозами или без межкишечных соустий [13,14,15]); операции по поводу геморроя (степлерные резекции и др. [19]); операции по поводу тазового пролапса (STARR и др. [17,18]))

- после дренирования абсцессов малого таза [21]

- Перианальные проявления БК [11,12]
- Воспалительные (парапроктиты, бартолиниты) [1,21]
- Опухолевая инвазия [16]
- Постлучевые [22-24]
- Ишемические (локальная ишемия, вызванная применением ректальных суппозиториев с симпатомиметиками (C05AX Прочие препараты для местного лечения геморроя и анальных трещин), нестероидными противовоспалительными и противоревматическими препаратами (НПВП) и др.) [1].

2. **По уровню расположения свищевого отверстия в кишке выделяют** [1]**:**

- **РВС высокого уровня** (свищевое отверстие располагается выше зубчатой линии в прямой кишке)
- **РВС низкого уровня** (свищевое отверстие располагается в анальном канале ниже и на уровне зубчатой линии).

Пояснения к формулировке диагноза.

При формулировке диагноза следует отразить этиологию заболевания, уровень расположения свищевого отверстия в кишке (указывается только при высоком расположении свищевого отверстия, при низком свище указывается отношение свищевого хода к анальному сфинктеру), а также наличие или отсутствие полостей, затеков по ходу

свища и их локализацию. Если свищ является проявлением БК, то в начале полностью формулируется диагноз основного заболевания. Ниже приведены примеры формулировок диагноза:

- «Послеродовый ректовагинальный свищ высокого уровня».
- «Транссфинктерный ректовагинальный свищ с подкожным затеком».
- «Послеоперационный ректо(коло)вагинальный свищ зоны анастомоза».
- «Постлучевой ректовагинальный свищ».
- «Болезнь Крона в форме колита с поражением восходящей, сигмовидной и прямой кишки, хроническое непрерывное течение, тяжелая форма. Перианальные проявления в виде ректовагинального свища высокого уровня».

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

Основным клиническим симптомом РВС является выделение компонентов кишечного содержимого через влагалище [1,6].

Клиническая картина РВС может быть крайне разнообразна. Пациенты могут отмечать дискомфорт, рези, зуд, боли в области заднего прохода, влагалища и промежности. Выделения из влагалища могут иметь как сукровичный, так и гнойный характер. При наличии гнойно-воспалительного процесса в ректовагинальной перегородке или параректальной клетчатке (что, учитывая анатомические особенности ректовагинальной перегородки, отмечается крайне редко) возможно появление системных воспалительных симптомов, таких как повышение температуры тела, лихорадка. Также, особенно при длительном анамнезе, возможны проявления симптомов воспалительных заболеваний мочеполовой системы. Дифференциальный диагноз следует проводить со свищами между другими отделами ЖКТ и женскими половыми органами (энтероцервикальные, энтеровагинальные свищи), урогенитальными свищами.

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

Диагноз РВС устанавливают на основании данных клинического и инструментального обследования.

2.1 Жалобы и анамнез

При РВС наиболее распространенными жалобами являются выделение компонентов кишечного содержимого из влагалища, дискомфорт, рези, зуд в области промежности. При наличии гнойно-воспалительного процесса в ректовагинальной перегородке или

параректальной клетчатке (отмечается крайне редко) возможно появление системной воспалительной реакции. При длительном анамнезе возможны проявления симптомов воспалительных заболеваний мочеполовой системы [1].

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на РВС с целью подтверждения диагноза **рекомендуется** проводить прием (осмотр, консультация) врача-колопроктолога первичный и/или прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный, и/или прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный с физикальным обследованием:
  - Визуальный осмотр наружных женских половых органов, паховых и перианальной областей
  - бимануальное влагалищное исследование
  - трансректальное пальцевое исследование анального канала и прямой кишки
  - зондирование свищевого хода

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: *Осмотр проводят на гинекологическом кресле в положении пациента на спине с максимально приведенными к животу ногами, а при невозможности - в положении на боку. При наружном осмотре области промежности и заднего прохода обращают внимание на изменения перианальной кожи, форму ануса, его зияние, наличие рубцовых изменений и деформаций, а также состояние паховых лимфоузлов. Необходимо произвести проверку анального рефлекса.*

При бимануальном влагалищном исследовании выявляют свищевое отверстие во влагалище, проводят оценку уровня расположения свищевого отверстия, выраженности рубцового процесса, наличия гнойных затеков в ректовагинальной перегородке и/или в полости таза.

При трансректальном пальцевом исследовании прямой кишки следует обратить внимание на внутреннее свищевое отверстие (локализация, ширина и форма, наличие воспаления и рубцов), сопутствующие заболевания анального канала и нижнеампулярного отдела прямой кишки (геморрой, анальная трещина, опухолевый процесс и т.д.), также оценивают состояние ЗАПК.

Зондирование свищевого хода проводят с целью оценки топологии свищевого хода, его протяженности, отношения к анальному каналу и анальному сфинктеру, определения уровня свищевого отверстия в кишке.

2.3 Лабораторные диагностические обследования

Специфическая лабораторная диагностика РВС отсутствует. Лабораторные диагностические исследования следует выполнять пациентам в ходе подготовки и планирования хирургического вмешательства для исключения сопутствующих заболеваний и состояний.

- При подозрении на опухолевый процесс пациентам с РВС **рекомендуется** проведение патологоанатомического исследования биопсийного (операционного)

материала (из свищевого хода и/или из зоны свищевого отверстия во влагалище, кишке и/или стенки свищевого хода) [1].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

- При наличии гнойного отделяемого из свищевых отверстий, влагалища и/или прямой кишки при активном гнойно-воспалительном процессе пациентам с подозрением на РВС **рекомендуется** проведение микробиологического (культурального) исследования гнойного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы из влагалища и свищевого хода (при его наличии) и определение их чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам [1].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам старше 40 лет с целью исключения новообразований толстой кишки или всем пациентам с подозрением на ВЗК **рекомендуется** выполнение колоноскопии для осмотра всех отделов толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки [1,25-28].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: *исследование проводится в качестве дополнительного метода обследования с целью оценки наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний толстой кишки, воспалительных изменений характерных для болезни Крона и язвенного колита, исключения новообразований толстой кишки пациентам старше 40 лет.*

- Всем пациентам с РВС **рекомендуется** проводить ультразвуковое исследование прямой кишки трансректальное и/или магнитно-резонансную томографию органов малого таза с внутривенным контрастированием с целью выявления свищевого хода, окончательного определения его топографии по отношению к влагалищу, прямой кишке и мышечным структурам таза, определения наличия и распространенности гнойных затеков [29-31].

Уровень убедительности рекомендаций - ВА (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: *оба метода обладают сходными чувствительностью и специфичностью при диагностике РВС. Ультразвуковое исследование прямой кишки трансректальное позволяет определить характер свищевого хода, его протяженность, отношение к анальному сфинктеру, наличие и характер гнойных затеков. Также выявляются структурные изменения в ЗАПК, наличие и протяженность его дефектов, состояние мышц тазового дна. Доказана несомненная эффективность ультразвукового исследования прямой кишки трансректального в определении дефектов внутреннего и наружного сфинктера. Ультразвуковое исследование достаточно простое в исполнении,*

недорогое, короткое по продолжительности. Недостатком метода является оператор-зависимость. Выполнение МРТ целесообразно при наличии противопоказаний к ультразвуковому исследованию прямой кишки трансректальному (сужение и деформация заднего прохода, выраженный болевой синдром и т.п.). МРТ демонстрирует высокую детализацию и является оператор-независимым исследованием. При этом МРТ - дорогостоящее исследование, требует привлечения врача - рентгенолога и занимает больше времени.

- Всем пациентам с РВС **рекомендуется** проводить исследование сфинктерного (запирательного) аппарата прямой кишки (сфинктерометрия) с целью определения функционального состояния мышечных структур [32-34].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: *исследование наиболее значимо у больных с исходными нарушениями функции анального сфинктера (ранее оперированных по поводу заболеваний аноректальной области и у пациенток с послеродовыми РВС).*

2.5 Иные диагностические исследования

Нет.

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

1. Консервативное лечение

Основным методом лечения РВС является хирургический. В единичных исследованиях описаны случаи спонтанного закрытия ранее не оперированных РВС при наличии узкого свищевого хода (менее 0,3 см), отсутствии гнойно-воспалительных осложнений в ректовагинальной перегородке при ограничении пассажа в зоне свищевого отверстия (высокие клизмы, диета); санации прямой кишки и влагалища; воздействии на выстилку свищевого хода физическими (выскабливание), химическими (щелочные растворы), биологическими (ферментативные препараты) методами; применении аутогемотерапии в зоне свища и т.п. [35]. Исследования проведены на крайне малых группах пациенток, отдаленные результаты не описаны [36,37].

- Всем пациентам с РВС на фоне болезни Крона (БК) **рекомендуется** проводить специфическое лечение, направленное на купирование основного заболевания [9,11,38].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарий: *см. клинические рекомендации «Болезнь Крона».*

2. Хирургическое лечение

Выбор метода операции определяется с учетом следующих характеристик:

1) этиология заболевания;

2) локализация свищевого хода по отношению к наружному сфинктеру заднего прохода, а также состояние ЗАПК и функция держания кишечного содержимого;

3) уровень расположения свищевого отверстия в прямой кишке;

4) наличие гнойных полостей и инфильтратов в ректовагинальной перегородке и параректальной клетчатке.

2.1 Хирургическое лечение РВС низкого уровня

- Пациентам с РВС низкого уровня при вовлечении не более 1/3 анального сфинктера **рекомендуется** иссечение свища в просвет кишки [34,39,40].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: *эффективность операции иссечения свища в просвет кишки достаточно высока и колеблется от 92 % до 97 %.*

- Пациентам с РВС низкого уровня при наличии сопутствующей недостаточности анального сфинктера, обусловленной дефектом анального сфинктера или рубцовом замещении мышечной ткани по передней полуокружности, **рекомендуется** иссечение свища, сфинктеропластика [40].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: *излечение больных достигается в 41-100% наблюдений.*

2.2. Хирургическое лечение ректовагинальных свищей высокого уровня

- Пациентам с РВС высокого уровня **рекомендуется** ликвидация свища «инвагинационным» методом [41-44].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: *метод наиболее воспроизводим при отсутствии воспалительных и рубцовых изменений ректовагинальной перегородки в области свищевого хода, диаметре свищевого хода не менее 7 мм (при необходимости выполняется бужирование свищевого хода) и не более 12 мм. Свищевой ход от свищевого отверстия во влагалище выделяют до стенки прямой кишки в виде «трубки». Затем выполняют инвагинацию свищевого хода в просвет кишки. Излечение больных отмечено в 63,2% наблюдений, метод показал эффективность при повторном применении в случае развития рецидива РВС.*

- Пациентам с РВС высокого уровня при локализации свищевого отверстия не выше 1 см от зубчатой линии, с сохранной функцией анального сфинктера, интактной стенкой нижнеампулярного отдела прямой кишки **рекомендуется** выполнять сегментарную

проктопластику (иссечение свища с перемещением слизисто-подслизистого, слизисто-мышечного или полнослойного лоскута прямой кишки в анальный канал-) [45-48].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: *отступя 0,5-1 см дистальнее внутреннего свищевого отверстия, выполняют полулунный разрез стенки анального канала, занимающий около 1/4-1/3 окружности. Острым путем в проксимальном направлении мобилизуют лоскут на протяжении 2-4 см. В зависимости от варианта методики лоскут стенки прямой кишки может быть слизисто-подслизистым, слизисто-мышечным или полностенным. Внутреннее свищевое отверстие ушивают 1-2 отдельными швами, а затем низводят лоскут в дистальном направлении и фиксируют его край к подлежащим мышечным структурам стенки анального канала и/или перианальной кожи без натяжения.*

Операция низведения лоскута прямой кишки является сфинктеросберегающей, так как не приводит к повреждению наружного сфинктера. Эффективность метода составляет 50-70%.

- Пациентам с РВС высокого уровня, рецидивным течением болезни, имеющим выраженные рубцово-фиброзные изменения ректовагинальной перегородки, стенок влагалища и прямой кишки, постлучевыми РВС, а также при свищах, являющихся следствием БК, **рекомендуется** операция Мартиуса (транспозиция луковично-пещеристой мышцы в ректовагинальную перегородку между ушитыми дефектами прямой кишки и влагалища) [10,49-52].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: *вариантами операции являются: перемещение фрагмента жировой ткани на сосудистой ножке из области большой половой губы либо паховой складки.* М*етод, в основном, применяют при отключенном пассаже кала по прямой кишке. Излечение больных отмечается в 65-100% наблюдений.*

- Пациентам с РВС высокого уровня, рецидивным течением болезни, наличием выраженных рубцово-фиброзных изменений ректовагинальной перегородки, стенок влагалища и прямой кишки, постлучевыми РВС, а также при свищах, являющихся следствием БК, **рекомендуется** транспозиция нежной мышцы бедра в ректовагинальную перегородку между ушитыми дефектами прямой кишки и влагалища [53-58].

Уровень убедительности рекомендаций - В-(уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарий: *в основном, применяют при отключенном пассаже кала по прямой кишке. Излечение больных фиксируется в 50-100% наблюдений.*

- Пациентам с РВС при высоком расположении свищевого хода (средне- и верхнеампулярный отдел прямой кишки), рецидивном характере болезни, больших дефектах (более 2,5-3 см), сложных свищах, выраженных рубцово-фиброзных изменениях ректовагинальной перегородки, стенок влагалища и прямой кишки, а также при РВС,

являющихся следствием лучевой терапии или БК **рекомендуется** ушивание дефекта либо резекция сегмента кишки, несущего свищевое отверстие абдоминальным (лапароскопическим) доступом [59,60,61].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4~~5~~).

Комментарий: *применение метода рекомендовано только при наличии интактного проксимального отдела прямой кишки и сохранной функции анального сфинктера. Метод применяют при отключении прямой кишки. Излечение больных отмечается в 75-100% наблюдений.*

- Пациентам с РВС высокого уровня при наличии узкого свищевого хода (до 5 мм), расположении свищевого отверстия не выше 0,7 см от зубчатой линии, интактной стенке прямой кишки **рекомендуется** ликвидация свища расщепленным влагалищно-прямокишечным лоскутом [1,62,63].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: *свищ иссекают в пределах здоровых тканей. Затем производят расщепление ректовагинальной перегородки, мобилизацию задней стенки влагалища и передней стенки прямой кишки в проксимальном направлении от раны. Затем формируют «ложе» для фиксации низведенного расщепленного лоскута в преддверии влагалища и анальном канале. Расщепленную ректовагинальную перегородку низводят в виде «рукава» и фиксируют к анальному сфинктеру, в прямой кишке и влагалище. Излечение происходит в 70% наблюдений.*

Модификацией расщепленного влагалищно-прямокишечного лоскута, является метод ликвидации РВС дислоцированными латеральными лоскутами влагалища и прямой кишки [64]. *Отличительной особенностью от предыдущего метода является формирование влагалищного и прямокишечного лоскутов из латерально расположенных по отношению к свищевому отверстию сегментов стенки влагалища и прямой кишки. Отсутствие смещения проксимальных отделов обоих органов, контралатеральное смещение сформированных лоскутов с целью диспозиции линий швов во влагалище и прямой кишке, приводит к снижению риска развития послеоперационных осложнений. Прототипом метода является метод лечения свищей прямой кишки высоковаскуляризированным прямокишечным лоскутом* [65].

- Пациентам с РВС, имеющим выраженные рубцово-фиброзные изменения ректовагинальной перегородки, стенок влагалища и прямой кишки, постлучевыми РВС, при наличии больших дефектов ректовагинальной перегородки **рекомендуется** операция иссечения свища с раздельным ушиванием дефектов стенки влагалища и прямой кишки [66].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: *предложено множество модификацией данного метода с различными доступами, однако условиями успеха оперативного вмешательства являются хорошая мобилизация обоих органов для ушивания дефекта без натяжения, а также диспозиция линий швов в кишке и влагалище относительно друг друга. Эффективность метода колеблется в пределах 75-100%.*

- Пациентам с РВС при высоком расположении свищевого хода, рецидивном характере болезни, больших дефектах (более 1,6 см), а также с нарушением функции ЗАПК (рубцовое замещение мышечных структур или их отсутствие по передней полуокружности) **рекомендуется** ликвидация свища методом эвагинации сегмента прямой кишки, несущего свищевое отверстие, дополненной сфинктеролеваторопластикой [67, 68].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: *после гидропрепаровки ректовагинальной перегородки и анатомических структур области анального сфинктера, мышечных структур леваторов, трансвагинально вокруг дефекта ректовагинальной перегородки выполняют циркулярное рассечение задней стенки влагалища и выделение свищевого хода до стенки прямой кишки. Для полноценной эвагинации сегмента стенки прямой кишки, несущего свищевое отверстие, за пределы анального канала выполняется тщательное расщепление ректовагинальной перегородки во всех направлениях на расстояние не менее 5 см от краев дефекта. Наличие дефекта мышц анального сфинктера является важным условием выполнения данной операции, так как именно это позволяет полноценно выделить стенку прямой кишки и анального канала в дистальном направлении практически до перианальной кожи. После адекватной мобилизации сегмента передней стенки кишки визуализируют и выделяют передние порции мышц леваторов и концы наружного анального сфинктера. Затем проводят эвагинацию («выворачивание») сегмента стенки кишки, несущего РВС, за пределы анального канала. В последующем выполняют сфинктеролеваторопластику с обязательным захватом в линию швов нескомпрометированных, проксимальных по отношению к дефекту отделов стенки прямой кишки. Эффективность метода составляет 80%.*

2.3 Малоинвазивное хирургическое лечение ректовагинальных свищей

К малоинвазивным методам хирургического лечения РВС относят оперативные вмешательства, позволяющие ликвидировать свищ и при этом сохранить кишечную стенку интактной и минимизировать хирургическую травму окружающих тканей.

- Пациентам с РВС при неосложнённом течении болезни и наличии узкого свищевого хода **рекомендуется** применение методов, основанных на использовании современных биологических, биосинтетических и синтетических материалов [36,44 ,69-71].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: *применение хирургического биологического клея и различного вида имплантов наиболее эффективно в случае протяженных свищевых ходов, что крайне редко*

встречается у больных с ректовагинальными свищами, когда большинство свищей, по сути, являются губовидными. Учитывая это, излечение больных после применения данных методик у пациентов с РВС описано в 14-40% наблюдений.

- Пациентам с РВС при неосложнённом течении болезни и наличии узкого свищевого хода **рекомендуется** ликвидация свища методом лазерной термооблитерации свищевого хода с пластикой вагинальным лоскутом [72].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4).

- **Комментарий:** *метод позволяет адекватно ликвидировать РВС, сохранив интактной кишечную стенку, окружающие мышечные структуры промежности, осуществить пластику влагалища без натяжения. Прототипом предложенного способа является термооблитерация свищевого хода при лечении свищей прямой кишки [73]. Применение данного способа хирургической коррекции РВС возможно при отсутствии воспалительных и рубцовых изменений ректовагинальной перегородки в области свищевого хода, диаметре свищевого хода не более 3 мм. В свищевой ход вагинальным доступом устанавливают лазерный световод. Производят лазерную термооблитерацию свищевого отверстия в кишке, части свищевого хода в стенке кишки и ректовагинальной перегородке. Свищевое отверстие со стороны влагалища иссекают. Мобилизуют заднюю стенку влагалища и фиксируют к краям влагалищной раны край в край без натяжения отдельными швами. Эффективность метода достигает 50%.*

- Пациентам с РВС при неосложнённом течении болезни и наличии узкого свищевого хода **рекомендуется** ликвидация свища методом лигирования свищевого хода и его транспозиции в анальный канал с созданием дубликатуры кишечной стенки [74].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: *способ наиболее эффективен при узких неосложненных РВС (ширина просвета не более 4 мм). Трансвагинальным доступом мобилизуют переднюю стенку прямой кишки, верхний край наружного и внутреннего анальных сфинктеров по передней полуокружности, проксимальную треть стенки анального канала, выделяют свищевой ход до стенки кишки без нарушения целостности его просвета, непосредственно у кишечной стеки производят лигирование свищевого хода, отсекают свищевой ход выше зоны лигирования, создают дубликатуру кишечной стенки, куда погружается лигированный свищевой ход, производят транспозицию зоны созданной дубликатуры в дистальном направлении под внутренний сфинктер в проксимальную треть анального канала. Эффективность метода отмечается в 50% наблюдений.*

- Пациентам с постлучевыми РВС, а также а также при свищах, являющихся следствием БК, рекомендуется микроинъекционная аутотрансплантация жировой ткани

(МАЖТ) [75-77].

Уровень убедительности рекомендаций - В(уровень достоверности доказательств -3).

Комментарий: *в ректовагинальную перегородку и края свища со стороны влагалища осуществляется введение очищенной жировой ткани, ретроградно в небольших количествах (1/5-1/10 мл) с целью равномерного распределения жировой ткани в реципиентной зоне. Излечение больных может происходить в 100% наблюдений.*

2.4 Роль кишечной стомы в лечении ректовагинальных свищей

При РВС отключение пассажа кишечного содержимого по прямой кишке показано при выраженном воспалительном процессе (инфицировании влагалища и мочевыводящих органов), дефектах ректовагинальной перегородки более 3 см, высоких, сложных и постлучевых РВС. Кишечная стома в данных ситуациях может значительно улучшить качество жизни пациентов. Следует отметить, что достоверные данные о влиянии отключения пассажа кишечного содержимого по прямой кишке на результаты хирургического лечения РВС отсутствуют. Всем пациентам с ректовагинальными свищами вопрос о формировании стомы нужно решать строго индивидуально [20,39,78,79].

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

Необходимость реабилитации пациентов обусловлена хирургической травмой перианальной области, влагалища, анального канала и нижнеампулярного отдела прямой кишки с наличием послеоперационных швов в указанных анатомических областях. Заживление ран вторичным натяжением, швы в области ректовагинальной перегородки обуславливают риск гнойно-септических осложнений, послеоперационных кровотечений при несостоятельности наложенных швов. Болевой синдром различной степени выраженности и возможные нарушения функции дефекации и функции держания в послеоперационном периоде может приводить к значительной социальной дезадаптации и снижать качество жизни данной категории пациентов. Общие принципы реабилитации после хирургического лечения:

1. Комплексная оценка исходного состояния пациентки и создание персонифицированной программы реабилитации.
2. Составление плана необходимых для реабилитации диагностических и лечебных мероприятий.

3. Мультидисциплинарный принцип организации реабилитационной помощи.
4. Контроль эффективности проводимой терапии в процессе восстановительного лечения и по окончании курса реабилитации.

1- й этап - ранняя реабилитация, со 4 по 10 сутки после хирургического вмешательства. В данный период пациент находится на реабилитационном стационарном лечении в течение 5-7 дней, после чего дальнейшая реабилитация происходит в течение 7-15 дня в условиях дневного стационара кратковременного пребывания либо амбулаторно.

Наиболее важными задачами 1 этапа реабилитации является нормализация работы желудочно-кишечного тракта с формированием нормальной консистенции и частоты стула. Кроме того, на данном этапе осуществляется контроль гемостаза, раневого процесса и купирование послеоперационного болевого синдрома.

2- й этап (с 15 по 45 сутки после операции) направлен на ускорение репаративных процессов и геометрически правильное, программируемое заживление послеоперационных ран с контролем деятельности желудочно-кишечного тракта.

После выписки из стационара в послеоперационном периоде необходимо проведение реабилитационных мероприятий у всех пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу РВС. В зависимости от тяжести нарушений функции комплекс реабилитационных мероприятий проводится амбулаторно либо на стационарно.

- Всем пациентам с РВС после оперативного лечения при нарушениях дефекации (запоры) **рекомендуется** механическая очистка кишечника (постановка очистительной либо сифонной клизмы, назначение слабительных препаратов осмотического типа с оценкой их эффективности, механическое удаление каловых масс под местным либо регионарным обезболиванием) [1].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5).

Целью 2-го этапа реабилитации (возможно проведение в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара) пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу РВС, является окончательная эпителизация послеоперационных ран и профилактика развития послеоперационных осложнений.

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

1. Профилактика

Профилактика РВС заключается в улучшении качества акушерских пособий, сокращении частоты послеродовых осложнений, своевременном привлечении врача-колопроктолога при травме прямой кишки, ЗАПК и анального канала. При возникающих акушерских осложнениях показано правильное и своевременное их лечение (ушивание

разрывов), адекватное послеродовое и послеоперационное ведение.

Улучшение качества хирургической помощи больным с заболеваниями анального канала и дистальной части прямой кишки:

- правильный выбор тактики оперативного лечения;
- правильная техника выполнения данных вмешательств;
- улучшение качества периоперационного ведения пациентов;
- своевременное выявление и правильное ведение пациентов с БК;
- правильный подбор дозы лучевой терапии у пациенток со злокачественными заболеваниями органов таза [22-24].

2. Наблюдение

После окончания лечения и заживления ран необходимо проводить контрольные осмотры и обследования врачом-колопроктологом в течение первого года 1 раз в 6 месяцев.

6. Организация оказания медицинской помощи

1. Показания для госпитализации в медицинскую организацию

1) Неотложная госпитализация осуществляется при РВС, осложнённом образованием абсцессов в ректовагинальной перегородке, клетчаточных пространств таза (пельвиоректального, ишиоанального, подкожного и др.).

2) Плановая госпитализация осуществляется для выполнения радикального оперативного вмешательства.

Проведение диагностических мероприятий в плановой ситуации на этапе постановки диагноза может осуществляться в амбулаторных условиях. Проведение хирургического лечения целесообразно осуществлять в условиях специализированных колопроктологических отделений стационара.

2. Показания к выписке пациента из медицинской организации

1) При неотложной госпитализации по поводу РВС, осложненного образованием абсцессов, является ликвидация острых проявлений болезни, нормализация состояния больного, адекватное дренирование гнойников.

2) При плановой госпитализации для радикального лечения РВС показанием к выписке после планового оперативного вмешательства является: неосложненное течение раннего послеоперационного периода (отсутствие дизурии, повышенной кровоточивости и т.п.); отсутствие гнойно-септических осложнений течения раневого процесса; возможность самостоятельной полноценной дефекации после хирургического лечения; возможность пациенток (для пациентов с ограниченными возможностями) самостоятельно продолжить

курс консервативной терапии в амбулаторных условиях под наблюдением регионарного врача - колопроктолога.

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

Отрицательно влияют на исход лечения:

1. Присоединение инфекционных осложнений.
2. Нарушение стула (диарея или запор).
3) Несоблюдение пациентом ограничений двигательной активности и физических нагрузок.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при ректовагинальном свище (коды по МКБ - 10: N82.3)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Всем пациентам с РВС выполнен прием (осмотр, консультация) врача-колопроктолога первичный и/или прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный, и/или прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный	Да/Нет
2.	Выполнено ультразвуковое исследование прямой кишки трансректальное и/или магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием	Да/Нет
3.	Выполнено исследование функции сфинктерного (запирательного) аппарата прямой кишки (при признаках недостаточности анального сфинктера)	Да/Нет
4.	Выполнено иссечение свища в просвет кишки пациентам с РВС низкого уровня	Да/Нет
5.	Выполнено иссечение иссечение свища, сфинктеропластика (при сопутствующей недостаточности анального сфинктера, обусловленной дефектом анального сфинктера или рубцовом замещении мышечной ткани по передней полуокружности) пациентам с РВС низкого уровня	
6.	Выполнена ликвидация свища «инвагинационным методом» (при диаметре свищевого отверстия не менее 7 мм и не более 12 мм) пациентам с РВС высокого уровня	Да/Нет
7.	Выполнена сегментарная проктопластика пациентам с РВС высокого уровня при локализации свищевого отверстия не выше 1 см от зубчатой линии и с сохранной функцией анального сфинктера	Да/Нет

8.	Выполнена операция Мартиуса пациентам с РВС высокого уровня, рецидивным течением болезни и/или постлучевыми РВС и/или при свищах, являющихся следствием БК	Да/Нет
9.	Выполнена транспозиция нежной мышцы бедра в ректовагинальную перегородку между ушитыми дефектами прямой кишки и влагалища пациентам с РВС высокого уровня, рецидивным течением болезни и/или постлучевыми РВС и/или при свищах, являющихся следствием БК	Да/Нет
10.	Выполнено ушивание дефекта либо резекция сегмента кишки, несущего свищевое отверстие абдоминальным (лапароскопическим) доступом пациентам с РВС высокого уровня, рецидивном характере болезни и/или больших дефектах (более 2,5-3 см) и/или при постлучевых РВС и/или свищах, являющихся следствием БК	Да/Нет
11.	Выполнена ликвидация свища расщепленным влагалищным-прямокишечным лоскутом пациентам с РВС высокого уровня при наличии узкого свищевого хода (до 5 мм) и расположении свищевого отверстия не выше 0,7 см от зубчатой линии	Да/Нет
12.	Выполнена операция иссечения свища с раздельным ушиванием дефектов стенки влагалища и прямой кишки пациентам с РВС высокого уровня, имеющим выраженные рубцово-фиброзные изменения ректовагинальной перегородки, стенок влагалища и прямой кишки и/или постлучевыми РВС и/или при наличии больших дефектов ректовагинальной перегородки	Да/Нет
13.	Выполнена ликвидация свища методом эвагинации, дополненной сфинктеролеваторопластикой пациентам с РВС при высоком расположении свищевого хода и/или рецидивном характере болезни и/или больших дефектах (более 1,6 см) и с нарушением функции ЗАПК (рубцовое замещение мышечных структур или их отсутствие по передней полуокружности)	Да/Нет
14.	Выполнено применение биологических и/или биосинтетических и/или синтетических материалов пациентам с РВС при неосложнённом течении болезни и наличии узкого свищевого хода	Да/Нет
15.	Выполнена ликвидация свища методом лазерной термооблитерации свищевого хода с пластикой вагинальным лоскутом пациентам с РВС при неосложнённом течении болезни и наличии узкого свищевого хода	Да/Нет
16.	Выполнена ликвидация свища методом лигирования свищевого хода и его транспозиции в анальный канал с созданием дубликатуры кишечной стенки при неосложнённом течении болезни и наличии узкого свищевого хода	Да/Нет
17.	Выполнена микроинъекционная аутотрансплантация жировой ткани пациентам с постлучевыми РВС и/или при свищах, являющихся следствием БК	Да/Нет

Список литературы

1. Мудров, А.А. Ректовагшинальные свищи / Дис. д. м. н. / А.А. Мудров — М., 2023. — 229 с.

2. Bangser, M. Obstetric fistula and stigma / M. Bangser // Lancet. – 2006. – № 367 (9509). – P. 535–536.

3. Wilson, S.M. Psychological Symptoms and Social Functioning Following Repair of Obstetric Fistula in a Low-Income Setting / S.M. Wilson, K.J. Sikkema, M.H. Watt, G.G. Masenga // Matern Child Health J. - 2016. - № 20(5). - P. 941-5.

4. Egziabher, T.G. Obstetric fistula management and predictors of successful closure among women attending a public tertiary hospital in Rwanda: a retrospective review of records / T.G. Egziabher, N. Eugene, K. Ben, K. Fredrick // BMC Res Notes. - 2015. - № 12(8). - P. 774.

5. Wall, L.L. Residual Incontinence After Obstetric Fistula Repair / L.L. Wall // Obstet Gynecol. - 2016. - № 128(5). - P. 943-4.

6. Dawes, AJ. Rectovaginal Fistulas Secondary to Obstetrical Injury / AJ. Dawes, C.C. Jensen // Clin Colon Rectal Surg. - 2021 Jan №34(1). - P. 28-39.

7. Mafo, D.H. An integrative review on women living with obstetric fistula and after treatment experiences / D.H. Mafo, M. Hayter, M. Laurenson // Clin Nurs. - 2017. - № 26(1112). - P. 1445-57.

8. Tungalp, O. Measuring the incidence and prevalence of obstetric fistula: approaches, needs and recommendations / O. Tungalp, V. Tripathi, E. Landry, C.K. Stanton // Bull World Health Organ. - 2015. - № 1;93(1). - P. 60-2.

9. Narang, R. Should Immunomodulation Therapy After the Surgical Management in Patients With Rectovaginal Fistula and Crohn's Disease? / R. Narang, T. Hull, S. Perrins, J.S. Garcia // Dis Colon Rectum. - 2016. - № 59(7). - P. 670-6.

10. Gallo, G. Martius' flap for recurrent perineal and rectovaginal fistulae in a patient with Crohn's disease, endometriosis and a mullerian anomaly / G. Gallo, A. Realis Luc, G. Clerico, M. Trompetto // BMC Surg. - 2017. - № 21;17(1). - P. 107.

11. Kaimakliotis, P. A Systematic Review Assessing Medical Treatment for Rectovaginal and Enterovesical Fistulae in Crohn's Disease / P. Kaimakliotis, C. Simillis, M. Harbord, C. Kontovounisios // Clin Gastroenterol. - 2016. - № 50(9). - P. 714-21.

12. Iglay, K. A systematic review of the patient burden of Crohn’s disease-related rectovaginal and anovaginal fistulas / K. Iglay, D. Bennett, M.D. Kappelman, S. Thai, M. Aldridge // BMC Gastroenterol. – 2022. - №22(1). – P. 36.

13. Emoto, S. Rectovaginal fistula after low anterior resection for rectal cancer healed

by nonoperative treatment / S. Emoto, H. Nozawa, S. Yoneyama, K. Murono // Int J Surg Case Rep. - 2017. - № 41(121). - P.123.

14. Watanabe, J. Incidence and risk factors for rectovaginal fistula after low anterior resection for rectal cancer / J. Watanabe, M. Ota, D. Kawaguchi, H. Shima // Colorectal Dis. - 2015. - № 30(12). - P. 1659-66.

15. Matthiessen, P. Anastomotic-vaginal fistula (AVF) after anterior resection of the rectum for cancer-occurrence and risk factors / P**.** Matthiessen, L. Hansson, R. Sjödahl, J. Rutegård // Colorectal Dis. – 2010. №12. - P. 351-357

16. Zheng, H. Rectovaginal fistula after low anterior resection in Chinese patients with colorectal cancer / H. Zheng, T. Guo, Y. Wu, C. Li // Oncotarget. - 2017. - № 11;8(42). - P. 73123-73132.

17. Nassar, O.A. Primary repair of rectovaginal fistulas complicating pelvic surgery by gracilis myocutaneous flap / O.A. Nassar // Gynecol Oncol. - 2011. - № 1;121(3). - P. 610-14.

18. Choi, J.M. Complex rectovaginal fistulas after pelvic organ prolapse repair with synthetic mesh: a multidisciplinary approach to evaluation and management / J.M. Choi, V. Nguyen, R. Khavari, K. Reeves // Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2012. - № 18(6). - P. 36671.

19. Giordano P., Gravante G., Sorge R., Ovens L., Nastro P. Long-term outcomes of stapled hemorrhoidopexy vs conventional hemorrhoidectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arch Surg, 2009. № 144(3). - P. 266-72.

20. Hussain, K. Rectovaginal Fistula as a Result of Coital Injury / K. Hussain, T. Ibrahim, M. Khan, J. Masood // Coll Physicians Surg Pak. - 2016. - № 26(1). - P. 66-7

21. Vogel, J.D. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula / J.D. Vogel, E.K. Johnson, A.M. Morris, I.M. Paquette, T.J. Saclarides, D.L. Feingold, S.R. Steele // Dis Colon Rectum - 2016. - № 59(12). - P.1117-33.

22. Hata, M. Radiation therapy for stage IVA uterine cervical cancer: treatment outcomes including prognostic factors and risk of vesicovaginal and rectovaginal fistulas / M. Hata, I. Koike, E. Miyagi, R. Numazaki // Oncotarget. - 2017. - № 1;8(68). - P. 112855-112866.

23. Zhong Q. Restorative resection of radiation rectovaginal fistula can better relieve anorectal symptoms than colostomy only /Q. Zhong, Z. Yuan, T. Ma, H. Wang // World J Surg Oncol. - 2017. - № 2;15(1). - P. 37.

24. Мудров, А.А. Постлучевые ректовагинальные свищи / А.А. Мудров, А.Ю. Титов, И.В. Костарев // Колопроктология. - 2015. - № 1(51). - С. 32.

25. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Am J Gastroenterol. 2017; 112: 1016-30.

26. Meyer, J. Rectovaginal Fistula in Crohn's Disease: When and How to Operate? / J Meyer, F Ris, M. Parkes // Clin Colon Rectal Surg. - 2022 Jan.- 17;35(1). - P.10-20. doi: 10.1055/s-0041-1740029.

27. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2016; 315: 2564-75.

28. DeLeon, MF. Treatment Strategies in Crohn's-Associated Rectovaginal Fistula / MF DeLeon, TL. Hul //l Clin Colon Rectal Surg. - 2019 Jul.-32(4). - P:261-267. doi: 10.1055/s-0039-1683908.

29. Bor, R. Prospective Comparison of Magnetic Resonance Imaging, Transrectal and Transperineal Sonography, and Surgical Findings in Complicated Perianal Crohn Disease / R. Bor, K. Farkas, A.J. Balint // Ultrasound Med. 2016. -№ 35(11). P. 2367-72.

30. Maconi, G. Transperineal perineal ultrasound versus magnetic resonance imaging in the assessment of perianal Crohn's disease / G. Maconi, M. Tonolini, M. Monteleone, C. Bezzio // Inflamm Bowel Dis. - 2013. - № 19(13). - P. 2737-43.

31. Yin, H.Q. Clinical value of endoluminal ultrasonography in the diagnosis of rectovaginal fistula / H.Q. Yin, C. Wang, X. Peng, F. Xu // BMC Med Imaging. - 2016. - № 6(16). - P. 29.

32. Шелыгин, Ю. А. Сфинктерометрическая градация недостаточности анального сфинктера / Ю. А. Шелыгин, О. Ю. Фоменко, А. Ю. Титов [и др.] // Колопроктология. – 2016. – № 4 (58). – С. 54–59.

33. Шелыгин, Ю.А. Сфинктерометрические показатели давления в анальном канале в норме / Ю.А. Шелыгин, О.Ю. Фоменко, А.Ю. Титов, В.В. Веселов, С.В. Белоусова, Д.В. Алешин // Колопроктология. - 2016. - № 2(56). - С. 32-36.

34. Мудров А. А. Клинико-функциональные особенности состояния запирательного аппарата прямой кишки у пациенток с ректовагинальными свищами до и после применения расщепленного влагалищно-прямокишечного лоскута / М.М. Омарова, О.Ю. Фоменко, И.В. Костарев, Ю.А. Соколова, А.Б. Серебрий, А.Ю. Титов //Хирург. – 2021. – №. 9-10. – С. 49-59.

35. Кабулова, Х.Р. Ближайшие и отдалённые результаты оперативного лечения ректовагинальных свищей. / Х.Р. Кабулова // В сб. : Вопросы акушерства, гинекологии и педиатрии. – Ташкент: 1975. - С. 104-105.

36. Schwandner, O. Innovative technique for the closure of rectovaginal fistula using Surgisis mesh. / O. Schwandner, A. Fuerst, K. Kunstreich // Tech Coloproctol.- 2009.-13. – P.135–140.

37. Werner, P. Behandlung von gynacologosche und zeburtsghilieben fistlen. / P. Werner,

J. Sederl // Gynac. – 1954.- №V. 138. (6). – P. 573-593.

38. Shen, B. Exploring endoscopic therapy for the treatment of Crohn's disease-related fistula and abscess / B. Shen // Gastrointest Endosc. - 2017. -№ 85(6). - P. 1133-43.

39. Gottgens, K. The disappointing quality of published studies on operative techniques for rectovaginal fistulas: a blueprint for a prospective multi-institutional study. / K. Gottgens, R. Smeets, L. Stassen et al. // Dis Colon Rectum. -2014 Jul. - № 57(7). -p. 888-98.

40. Russell TR, Gallagher DM. Low rectovaginal fistulas. Approach and treatment. *Am J Surg*. 1977;134:13–18.

41. Мудров, А.А. Малоинвазивный подход при лечении ректовагинальных свищей высокого уровня (первый опыт применения «инвагинационного» метода) / А.А. Мудров, Ю.А. Шелыгин, А.Ю Титов, О.Ю. Фоменко, Л.А. Благодарный, Ю.А. Соколова, И.В. Костарев, М.М. Омарова // Колопроктология.- 2018. - № 4. - С. 39-44. doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-4-39-44

42. Мудров, А.А. Хирургическая коррекция ректовагинальных свищей: новые перспективы / А.А. Мудров, А.Ю. Титов, И.В. Костарев // Колопроктология. - 2015. - № 1(51). С. 32-3.

43. Шелыгин, Ю.А. Способ хирургического лечения ректовагинальных свищей высокого уровня с использованием эктопированного цилиндрического вагинального лоскута (инвагинационный метод) / Ю.А. Шелыгин, А.Ю. Титов, А.А. Мудров, Л.А. Благодарный, И.В. Костарев, Ю.А. Соколова // Патент на изобретение RU 2675351 C1 от 18.12.2018.

44. Мудров, А.А. Хирургическое лечение ректовагинальных свищей «инвагинационным» методом с укреплением зоны инвагинации биоимплантом (первый опыт применения) / А.А. Мудров, А.Ю. Титов, О.Ю. Фоменко, Л.А. Благодарный, М.М.Омарова, Ю.А. Соколова, И.В. Костарев, Е.Е. Жарков // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2020.- №1.- С. 27-31

45. Egal, A. Endorectal Advancement Flap With Muscular Plication in Anovaginal and Anterior Perineal Fistulas / A**.** Egal, I. Etienney, P. Atienza. // Ann Coloproctol. 2021 Jun;37(3):141-145. doi: 10.3393/ac.2020.04.10.1.

46. Jarrar A, Church J. Advancement flap repair: a good option for complex anorectal fistulas. Dis Colon Rectum. 2011;54(12):1537-41.

47. De Parades, V. Endorectal advancement flap with muscular plication: a mod-ified technique for rectovaginal fistula repair / V. De Parades, Z. Dahmani, P. Blanchard [et al.] // Colorectal Dis. – 2011. – № 13. – P. 921–925.

48. Sonoda, T. Outcomes of primary repair of anorectal and rectovaginal fistulas using the endorectal advancement flap / T. Sonoda, T. Hull, M. R. Piedmonte [et al.] // Dis. Colon. Rectum. – 2002. – № 45. – P. 1622–1628. doi: 10.1007/s10350-004-7249-y.

49. McNevin, M. S. Martius flap: an adjunct for repair of complex, low rectovaginal fistula / M. S. McNevin, P. Y. Lee, T. W. Bax // Am. J. Surg. – 2007. – № 193. – P. 597–599.

50. Cui, L. Interposition of vital bulbocavernosus graft in the treatment of both simple and recurrent rectovaginal fistulas / L. Cui, D. Chen, W. Chen [et al.] // Int. J. Colorectal. Dis. – 2009. – № 24. – P. 1255–1259.

51. Kin, C. Martius flap repair for complex rectovaginal fistula / C. Kin, B. Gurland, M. Zutshi [et al.] // Pol. Przegl. Chir. – 2012. – № 84. – P. 601–604.

52. Kniery, KR. Martius Flap for Repair of Recurrent Rectovaginal Fistulas / K.R. Kniery, EK Johnson, SR Steele // Dis Colon Rectum. – 2015. - 58(12). - P.1210.

53. Hotouras, A. Gracilis muscle interposition for rectovaginal and anovaginal fistula repair: a systematic literature review / A. Hotouras, Y. Ribas, S. Zakeri, J. Murphy // Colorectal Dis. - 2015. - №17(2). - P. 104-10.

54. Park, S.O. Treatment of rectovaginal fistula with gracilis muscle flap transposition: long-term follow-up / S.O. Park, K.Y. Hong, K.J. Park, H. Chang // Int J Colorectal Dis. - 2017. - № 32(7). - P. 1029-32.

55. Maspero, M. Gracilis Muscle Interposition for the Treatment of Rectovaginal Fistula: A Systematic Review and Pooled Analysis / M. Maspero, A.O. Piñeiro, S.R. Steele, T.L. Hull // Dis Colon Rectum. – 2023. - №1;66(5). – P. 631-645.

56. Chen, X. B. Prospective study of gracilis muscle repair of complex rectovaginal fistula and rectourethral fistula / X. B. Chen, D. X. Liao, C. H. Luo [et al.] // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. – 2013. – № 16. – P. 52–55.

57. Kersting, S. Operative results, sexual function and quality of life after gracilis muscle transposition in complex rectovaginal fistulas / S. Kersting, C.-J. Athanasiadis, K.-P. Jung [et al.] // Colorectal. Dis. – 2019 Dec. – № 21 (12). – P. 1429–1437.

58. Rottoli, M. Gracilis muscle transposition for the treatment of recurrent rectovaginal and pouch-vaginal fistula: is Crohn's disease a risk factor for failure? A prospective cohort study / M. Rottoli, C. Vallicelli, L. Boschi [et al.] // Updates Surg. – 2018 Dec. – № 70 (4). – P. 485–490.

59. Mukwege, D. Minimally invasive treatment of traumatic high rectovaginal fistulas / D. Mukwege, N. Mukanire, J. Himpens, G.B. Cadiere // Surg Endosc. - 2016. - № 30(1). - P. 379-87.

60. Cooke, SA. The radiation-damaged rectum: resection with coloanal anastomosis using the endoanal technique / SA Cooke, MD Wellsted // World J Surg. – 1986. - 10(2). – P. 220-7.

61. Van Vledder, M. G. Transanal endoscopic surgery for complications of prior rectal surgery / M. G. Van Vledder, P. G. Doornebosch, E. J. R. de Graaf // Surg Endosc. – 2016 Dec. – № 30 (12). – P. 5356–5363.

62. Шелыгин Ю.А., Титов А.Ю., Мудров А.А., Благодарный Л.А., Костарев И.В., Соколова Ю.А. Способ ликвидации ректовагинальных свищей "Y-образным" лоскутом. Патент на изобретение RU 2675348 C1 от 18.12.2018.

63. Мудров, А.А. Хирургическое лечение ректовагинальных свищей расщепленным влагалищно-прямокишечным лоскутом / А.А. Мудров, М.М. Омарова, О.Ю. Фоменко, Л.А. Благодарный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2021. - № 7. - С. 5-11.

64. Ачкасов, С.И. Способ ликвидации ректовагинальных свищей / С.И. Ачкасов, Ю.А. Шелыгин, А.Ю. Титов, А.А. Мудров, Л.А. Благодарный, И.В. Костарев, И.И. Дадашев // Патент на изобретение RU2829559C1 от 31.10.2024.

65. Мудров, А.А. Первый опыт применения высоковаскуляризированного латерального лоскута у пациентов с транс - и экстрасфинктерными свищами прямой кишки / А.А. Мудров, С. А. Фролов, И. В. Костарев [и др.] // Хирург. – 2023. -№ 1-2. – С. 19-27.

66. Abu Gazala, M. Management of rectovaginal fistulas and patient outcome / M. Abu Gazala, SD Wexner. // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. - 2017 May. -11(5).- P.461-471.

67. Серебрий, А.Б. Результаты хирургического лечения ректовагинальных свищей эвагинационным методом / А.Б. Серебрий, А.Ю. Титов, И.В. Костарев, И.С. Аносов, Д.О. Киселев // Колопроктология. - 2024. - Т. 23. № 3 (89). - С. 59-68. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-59-68

68. Шелыгин, Ю.А. Комбинированный способ хирургического лечения ректовагинальных свищей при сочетании с недостаточностью анального сфинктера методом эвагинации передней стенки прямой кишки кишки со свищевым отверстием, передней сфинктеролеваторопластики / Ю.А. Шелыгин, А.Ю. Титов, А.А. Мудров, Л.А. Благодарный, И.В. Костарев, М.М. Омарова, Ю.А. Соколова // Патент на изобретение RU 2739133 C1 от 21.12.2020.

69. Mege, D. Is biological mesh interposition a valid option for complex or recurrent rectovaginal fistula? / D. Mege, M. Frasson, L. Maggiori, Y. Panis // Colorectal Dis. - 2016. - № 18(2). - P. 61-5.

70. Ellis, C. N. Outcomes after repair of rectovaginal fistulas using bioprosthetics / C. N. Ellis // Dis. Colon. Rectum. – 2008. – № 51. –P. 1084–1088

71. Gajsek, U. Long-term efficacy of the button fistula plug in the treatment of Ileal pouch-vaginal and Crohn’s-related rectovaginal fistulas / U. Gajsek, D. R. McArthur, P. M. Sagar // Dis. Colon. Rectum. – 2011. – № 54. – P. 999–1002

72. Шелыгин, Ю.А. Способ хирургического лечения ректовагинальных свищей методом лазерной термооблитерации свищевого хода с пластикой вагинальным лоскутом / Ю.А. Шелыгин, А.Ю. Титов, А.А. Мудров, Л.А. Благодарный, И.В. Костарев, М.М. Омарова, Ю.А. Соколова // Патент на изобретение RU 2734952 C1 от 26.10.2020.

73. Матинян, А.В. Лечение свищей прямой кишки методом лазерной термооблитерации свищевого хода (систематический обзор) / А.В. Матинян, И.В. Костарев, Л.А. Благодарный, А.Ю. Титов, Ю.А. Шелыгин // Колопроктология. – 2019. – № 18(3). - P. 7-19. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-7-19

74. Шелыгин, Ю.А. Способ хирургического лечения ректовагинальных свищей высокого уровня методом лигирования свищевого хода и его транспозиции в анальный канал с созданием дубликатуры кишечной стенки) / Ю.А. Шелыгин, А.Ю. Титов, А.А. Мудров, Л.А. Благодарный, И.В. Костарев, М.М. Омарова, Ю.А. Соколова // Патент на изобретение RU 2 685 640 C1 от 22.04.2019.

75. De Weerd, L. Novel treatment for recalcitrant rectovaginal fistulas: fat injection / L. De Weerd, S. Weum, S. Norderval // Int Urogynecol J. - 2015. - №26(1). - P. 139-44.

76. Терюшкова, Ж.И. Липографтинг и стромально-васкулярная фракция жировой ткани в лечении пациенток с постлучевыми ректовагинальными свищами / Ж.И. Терюшкова, В.С. Васильев, А.В. Важенин, С.А. Васильев, И.И. Еремин // Тазовая хирургия и онкология. - 2019. - №9(1) - С.34-41. https://doi.org/10.17650/2220-3478-2019-9-1-34-41

77. Терюшкова, Ж.И. Сравнительный анализ эффективности традиционного хирургического лечения постлучевых ректовагинальных свищей и лечения с использованием микроинъекционной аутотрансплантации тканей / Ж.И. Терюшкова, В.С. Васильев, А.В. Важенин, С.А. Васильев, Е.А. Ломакин, Г.П. Димов // Естественные и технические науки. 2021. - №2. – P. 177-182. DOI 10.37882/2223–2966.2021.02.29

78. Lambertz, A. Influence of diversion stoma on surgical outcome and recurrence rates in patients with rectovaginal fistula - A retrospective cohort study. / A. Lambertz, B. Luken, T.F. Ulmer, G. Bohm, U.P. Neumann, C.D. Klink, C.J. Krones. // Int J Surg. - 2016. - № 25. - P. 114-7.

79. Jihong, Fu. Surgical repair of rectovaginal fistulas: predictors of fistula closure. / Fu. Jihong, Z. Liang, Y. Zhu, L. Cui, W. Chen. // International Urogynecology Journal. - 2019. - № 30. - P.1659-65. doi: 10.1007/s00192-019-04082-w

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

№	Ф.И.О.	Ученая степень	Ученое звание	Профессиональная ассоциация
1.	Адамян Лейла Владимировна	д.м.н.	Академик РАН, профессор	Российское общество акушеров-гинекологов
2.	Ачкасов Сергей Иванович	д.м.н	Чл.-корр. РАН, профессор	Ассоциация колопроктологов России
3.	Бирюков Олег Михайлович	к.м.н.		Ассоциация колопроктологов России
4.	Благодарный Леонид Алексеевич	д.м.н.	Профессор	Ассоциация колопроктологов России
5.	Грошилин Виталий Сергеевич	д.м.н.	Профессор	Ассоциация колопроктологов России
6.	Ильканич Андрей Яношевич	д.м.н.	Профессор	Ассоциация колопроктологов России
7.	Кашников Владимир Николаевич	д.м.н.	Доцент	Ассоциация колопроктологов России
8.	Коротких Николай Николаевич	д.м.н.		Ассоциация колопроктологов России
9.	Костарев Иван Васильевич	д.м.н.	Доцент	Ассоциация колопроктологов России
10.	Кузьминов Александр Михайлович	д.м.н.	Профессор	Ассоциация колопроктологов России
11.	Москалев Алексей Игоревич	к.м.н.		Ассоциация колопроктологов России
12.	Мудров Андрей Анатольевич	д.м.н.	Доцент	Ассоциация колопроктологов России
13.	Омарова Мариям Магомедовна	к.м.н.		Ассоциация колопроктологов России
14.	Попов Дмитрий Евгеньевич	к.м.н.	Доцент	Ассоциация колопроктологов России
15.	Терюшкова Жанна Ивановна	д.м.н.		Ассоциация колопроктологов России
16.	Титов Александр Юрьевич	д.м.н.		Ассоциация колопроктологов России
17.	Фролов Сергей Алексеевич	д.м.н.	Профессор	Ассоциация колопроктологов России
18.	Хитарьян Александр Георгиевич	д.м.н.	Профессор	Ассоциация колопроктологов России
19.	Шелыгин Юрий Анатольевич	д.м.н.	Академик РАН, профессор	Ассоциация колопроктологов России

Большинство членов рабочей группы являются членами Ассоциации колопроктологов России. Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Врачи-колопроктологи
2. Врачи-хирурги
3. Врачи-гастроэнтерологи
4. Врачи-терапевты
5. Врачи общей практики (семейные врачи)
6. Врачи-эндоскописты
7. Средний медицинский персонал
8. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

Таблица 1. Шкала оценки УДД (уровней достоверности доказательств) 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 УДД для методов профилактики, лечения (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ (рандомизированные клинические испытания) 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 УУР (уровней убедительности рекомендаций) 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 (клинические рекомендации), 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.Федеральному закону от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (с изменениями на 24.12. 2024 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

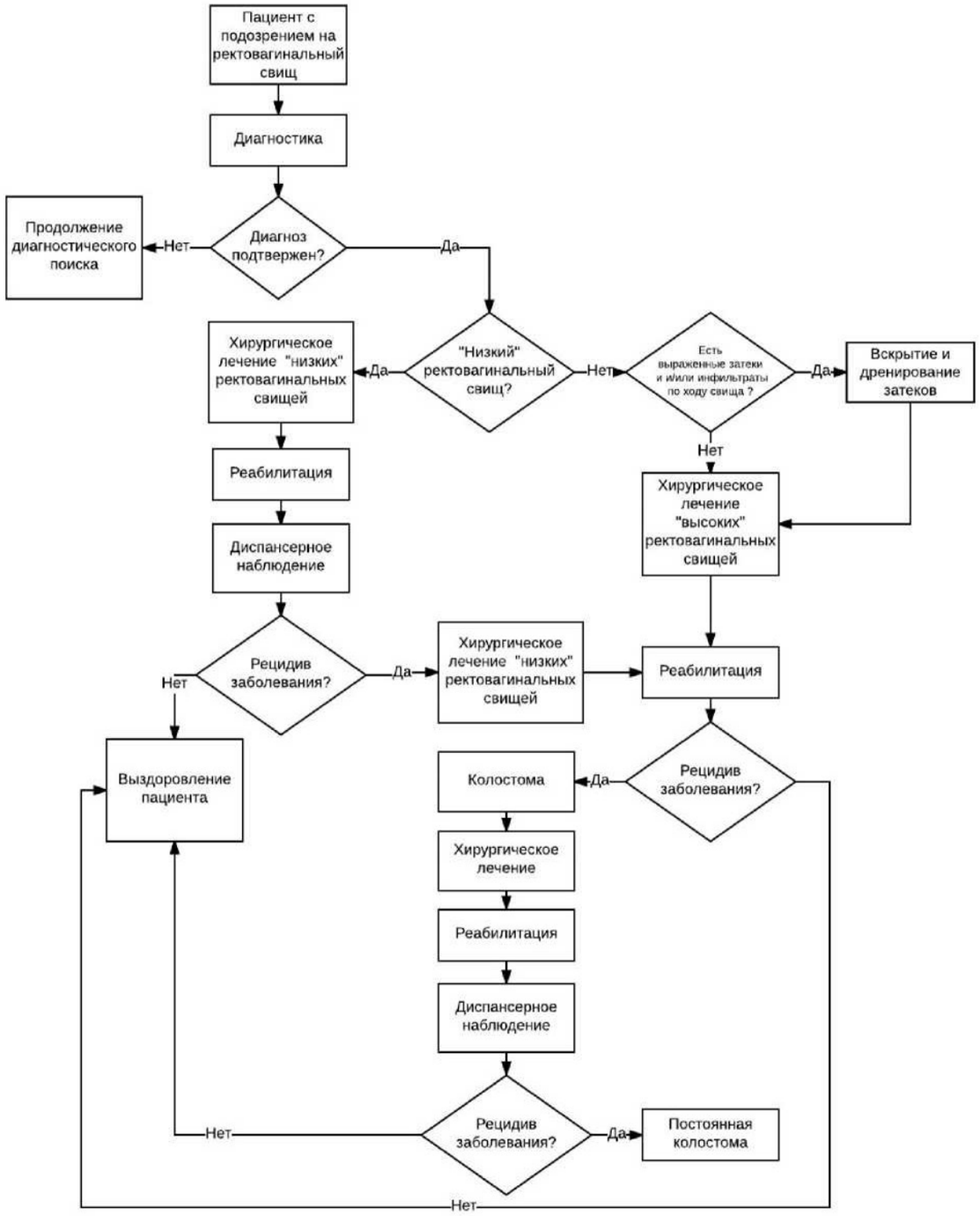
2.Постановлению Правительства Российской Федерации от 17.11.2021 г. № 1968 «Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6 - 9 и 11 статьи 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

3.Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 апреля 2010 г. № 206н (ред. от 21.02.2020) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности колопроктологического профиля»

4.Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми»

5. Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.12.2020 № 1363н "Об утверждении Порядка направления застрахованных лиц в медицинские организации, функции и полномочия учредителей в отношении которых осуществляют Правительство Российской Федерации или федеральные органы исполнительной власти, для оказания медицинской помощи в соответствии с едиными требованиями базовой программы обязательного медицинского страхования"

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Информация о заболевании.

Ректовагинальный свищ - это патологический, не существующий в норме ход, сообщающий просвет прямой кишки и влагалище.

Причина и механизм развития: чаще всего заболевание носит приобретенный характер, значительно реже является врожденным. Врожденные ректовагинальные свищи, как правило, лечатся в детском возрасте. Наиболее частыми причинами развития приобретенных ректовагинальных свищей являются:

- осложненные роды (затяжные роды, разрывы промежности);
- повреждение стенки прямой кишки при различных хирургических вмешательствах на органах малого таза (гинекологические, проктологические операции);
- травматические повреждения перегородки, разграничивающей прямую кишку и влагалище (ректовагинальная перегородка);
- самопроизвольное вскрытие острого парапроктита в просвет влагалища;
- осложнения воспалительных заболеваний толстой кишки (болезнь Крона).

Так как передняя стенка прямой кишки непосредственно граничит со стенкой влагалища на всем протяжении, любое повреждение перегородки между ними (ректовагинальной перегородки) приводит к выпадению слизистой оболочки прямой кишки в просвет влагалища. Это происходит в связи с тем, что давление в прямой кишке значительно превышает давление во влагалище. За 7-8 дней выпавшая слизистая прямой кишки прирастает к стенкам влагалища и формируется постоянное патологическое сообщение между этими двумя органами - ректовагинальный свищ.

Клиническая картина: самая характерная жалоба - выделение газов и кала из влагалища. Также нередко больные жалуются на выделение гноя из влагалища, боли в промежности, частые воспалительные заболевания мочевых и половых путей, затруднения или невозможность осуществления половых контактов. Данные симптомы создают непреодолимые препятствия в интимной жизни, могут угрожать распаду семьи или быть затруднением к ее созданию.

Лечение: диагностика и лечение ректовагинальных свищей, наиболее полноценно могут быть осуществлены в специализированных колопроктологических отделениях. Единственным методом радикального излечения является хирургический. В зависимости от сложности и уровня расположения свища существуют различные оперативные вмешательства. При ректовагинальном свище высокого уровня часто приходится выполнять операцию со стороны брюшной полости. Лечение может иметь многоэтапный характер, при этом одним из этапов является наложение противоестественного заднего прохода на

переднюю брюшную стенку.

Прогноз: в целом прогноз благоприятный. В специализированных отделениях удается излечить более 96% пациенток.

Информация необходимая в послеоперационном периоде. В послеоперационном периоде, на протяжении первых 1-3 месяцев после операции, важными являются гигиенические мероприятия и регуляция частоты и консистенции стула. Необходимо добиваться регулярного ежедневного стула мягкой консистенции, не травмирующего раневые поверхности в анальном канале и прямой кишке.

При развитии затруднения опорожнения прямой кишки или запора необходимо добиться нормализации стула. Лечение запора, если оно не обусловлено причинами, требующими оперативного вмешательства, должно начинаться с назначения диеты, содержащей достаточное количество растительной клетчатки, кисломолочных продуктов, растительного масла. Из диеты исключаются копчености, соления, маринады, какао, шоколад, частично ограничиваются жареные блюда, колбасные изделия, ржаной хлеб. Старайтесь есть меньше хлеба и хлебобулочных изделий из пшеничной муки высшего сорта (особенно свежие, мягкие), макаронных изделий, блюд из манной крупы. Рекомендуется пища с большим содержанием клетчатки и балластных веществ (содержатся в продуктах растительного происхождения, прежде всего в зерновых). К продуктам, способствующим нормализации стула, относятся: свежий кефир, простокваша, ацидофилин. Положительный эффект оказывают размоченный в воде чернослив, инжир, настой из них, сливовый сок, вареная свекла, пюре из сухофруктов. Из первых блюд полезны супы, борщи, щи на крепком овощном отваре.

Диетологи рекомендуют пудинг из моркови, чернослива, яблок с добавлением лимона, свекольное пюре, винегрет с растительным маслом. По утрам натощак рекомендуется выпить стакан минеральной воды, фруктовый сок (сливовый, персиковый, абрикосовый) или горячий лимонный напиток. Послабляющее действие оказывают съеденные натощак тертая морковь, сырое яблоко, простокваша, 5-7 штук чернослива, вымытого и залитого с вечера кипятком. Кроме того, при общем удовлетворительном состоянии показаны прогулки и незначительная физическая нагрузка. Полезны утренняя гимнастика, физические упражнения с акцентом на мышцы живота, рекомендуются быстрая ходьба.

Лекарственная терапия запоров должна проводиться с большой осторожностью, кратковременными курсами, под контролем врача.

Несколько дополнительных рекомендаций при запорах:

1. Обратитесь к врачу и выясните, каким из вышеприведенных советов Вам можно воспользоваться.

2. Выпивайте 4-8 стаканов жидкости в день.
3. Ваша диета должна включать продукты, способствующие движению (перистальтике) кишечника. Рекомендуем хлеб грубого помола, хлебцы с отрубями, каши - гречневая, овсяная, пшеничная, перловая с молоком или растительным маслом, крупяные блюда. Включайте в свой рацион продукты, содержащие клетчатку (так в молочные коктейли диетологи рекомендуют добавлять сырые овощи и фрукты, орехи, проросшую пшеницу). Попробуйте овсяное печенье, кукурузные хлопья.
4. Некоторым пациентам хорошо помогают яблоки, инжир, финики, чай с лимоном.
5. Полезен отвар чернослива по утрам и на ночь.
6. Обязательно добавляйте в пищу отруби, начиная с одной чайной ложки в день. Затем это количество нужно увеличить до 4-6 ложек в сутки. Слишком быстрое увеличение дозы может вызвать жидкий стул и вздутие живота. Попробуйте добавлять отруби в каши, запеканки из риса или картофеля, в молочные продукты.
7. Во время лечения противоопухолевыми препаратами принимайте слабительные средства только в крайнем случае.

Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Название на русском языке: нумерологическая оценочная шкала (НОШ).

Оригинальное название (если есть): the Numeric Pain Rating Scale (NPRS).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2647033/pdf/main.pdf, https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/clpt.1983.159?sid=nlm%3Apubmed

Тип: шкала оценки.

Назначение: шкала предназначена для определения интенсивности боли, позволяет оценить субъективные болевые ощущения, которые испытывает пациент боли в момент исследования.

Содержание (шаблон):

Ключ (интерпретация): соответственно рекомендациям.

Пояснения: этот метод субъективной оценки боли заключается в том, что пациента просят отметить на градуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует степени выраженности боли. Левая граница линии соответствует определению «боли нет».

Клинические рекомендации

Полиартроз (генерализованный остеоартрит)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **M15**

ID:

Возрастная категория: **Взрослые**

Год утверждения (частота пересмотра): **2025**

Разработчик клинической рекомендаций:

Ассоциация ревматологов России

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»

Е.Л. Насонов _____

Оглавление

Список сокращений 4

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 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 8

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 со здоровьем 10

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 11

1.5.1 Клиническая классификация 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 .. 14

2.1 Критерии установления диагноза 14

2.2 Жалобы и анамнез 17

2.3 Физикальное обследование 17

2.4 Лабораторные диагностические исследования 19

2.5 Инструментальные диагностические исследования 21

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 24

3.1 Консервативное лечение 25

3.1.1 Базисная терапия остеоартрита 26

3.1.2 Симптоматические лекарственные средства при ОА 29

3.1.3 Внутрисуставные инъекции 38

3.2 Хирургическое лечение 42

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 42

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 49

5.1 Профилактика генерализованного ОА 49

5.2 Диспансерное наблюдение пациентов 51
6. Организация оказания медицинской помощи 53
7. Постановка диагноза 54
7.1 Примеры формулировки клинических диагнозов 55
8. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания 55
8.1 Коморбидность 55
9. Критерии оценки качества медицинской помощи 55
Список литературы ..... Ошибка! Закладка не определена.
Приложения **104**
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций: **104**
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций **106**
Приложение А3. Связанные документы **108**
Приложение Б. Алгоритм лечения генерализованного ОА **108**
Приложение В. Информация для пациента **109**
Приложение Г1-Г9. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях **114**
Приложение Г 1. Шкалы оценки интенсивности боли 114
Приложение Г2. Шкала FRAX 115
Приложение Г3. Функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) 116
Приложение Г4. Шкала оценки функционального состояния коленного сустава (KOOS) (The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score). 119
Приложение Г5. Шкала оценки функционального состояния тазобедренного сустава 123
Приложение Г6. Функциональный индекс по оценке ОА суставов кистей (AUSCAN) (The Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index) 127
Приложение Г7. Индекс для оценки функции кисти (FIHOA) (functional Index of Hand OA) 129
Приложение Г8. Индекс Освестри (Oswestry) 130
Приложение Г9. Диагностический опросник невропатической боли (ДН 4) 134

Приложение Г10. Вопросник боли Pain DETECT 135

Список сокращений

АКР – американская коллегия ревматологов
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллиновому пептиду
АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация
БАД – биологически активные добавки
БПВП – базисные противовоспалительные препараты (М01АХ05, М01АХ21, М01АХ25, М01АХ26, М01ВХ, М09АХ)
ВАШ – визуально - аналоговая шкала
ВРШ – вербальная ранговая шкала
ГБ – гипертоническая болезнь
ГК – глюкокортикоиды
ГРЛС – государственный реестр лекарственных средств
ДИ – доверительный интервал
ДМФС – дистальные межфаланговые суставы
ДЦТ-форез – электрофорез диадинамическими токами с учетом индивидуальных особенностей пациентов
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗПС – запястно-пястный сустав
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
КПТ – когнитивно-поведенческая терапия
КР – клинические рекомендации
КТ – компьютерная томография
ЛП – лекарственные препараты
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛФК – лечебная физическая культура
МАРК – митоген-активированная протеинкиназа
МикроРНК – малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты
МКБ -10 – международная классификация 10 пересмотра
МНН – международное непатентованное наименование
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЛР – нежелательные лекарственные реакции
НПВП – нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

НПВП – неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (M01AB Производные уксусной кислоты и родственные соединения, M01AC Оксикамы, M01AE Производные пропионовой кислоты, M01AX Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты)
НР – нежелательная реакция
НСАС – Авокадо плодов и соевых бобов масел неомыляемые соединения
ОА – остеоартроз/остеоартрит
ОП – остеопороз
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПлФС – плюснефаланговые суставы
ПМФС – проксимальные межфаланговые суставы
ПЯФС – пястно-фаланговые суставы
РКИ – рандомизированное клиническое испытание
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
РФ – ревматоидный фактор
СД – сахарный диабет
СКЛ – санаторно-курортное лечение
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМТ-терапия – синусоидальные модулированные токи
сНПВП – селективные нестероидные противовоспалительные препараты (АТХ Коксибы M01AH01, M01AH05)
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ССС – сердечно-сосудистая система
ТГ – триглицериды
УДД – уровень достоверности доказательств
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФС – фасеточные суставы
ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа
ФТЛ – физиотерапевтическое лечение
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦНС – центральная нервная система
ЦОГ-2 – ингибитор циклооксигеназы 2
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭП УВЧ – электрические поля ультравысокой частоты
ЧРШ – числовая рейтинговая шкала
ЧЭНС – чрезкожная электронейростимуляция
ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology)
AUSCAN – Функциональный индекс по оценке ОА суставов кистей (Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index)
CCL – белок CC-хемокин-лиганд (C-C motif ligand)
DMOADs – болезнь-модифицирующие препараты при остеоартрите (Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs) (M01AX Другие нестероидные

противовоспалительные и противоревматические препараты, M01BX Другие противовоспалительные / противоревматические средства в комбинации с другими средствами, M09AX прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы)

DN4 – диагностический опросник невропатической боли DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions)

ESCEO – Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases)

EULAR – Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism)

FDA – Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration)

FIHOA – индекс для оценки функции кисти (Functional Index of Hand OA)

FRAX – индивидуальная 10-летняя вероятность основных патологических переломов (Fracture risk assessment tool)

HOOS – индекс оценки ОА тазобедренного сустава (The Hip injury and Osteoarthritis Outcome Score)

KOOS – индекс оценки ОА коленного сустава (The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score)

MMPs – матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases)

NF-κB – нуклеарный фактор транскрипции каппа B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

NICE – национальный институт здравоохранения и клинических исследований (National Institute for Health and Care Excellence)

OARSI – международное общество по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International)

SYSADOA – симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) ((M01AX Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты, M01BX Другие противовоспалительные / противоревматические средства в комбинации с другими средствами, M09AX прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы))

Wnt – сигнальный путь в клетке

WHO/ILAR – Всемирная организация здравоохранения / Международная лига ассоциаций ревматологов (World Health Organisation/International League of Associations for Rheumatology)

WOMAC – функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index)

Термины и определения

Остеоартроз/остеоартрит (ОА) — заболевание суставов, возникающее под воздействием различных эндогенных и экзогенных причин, приводящих к поражению всех компонентов сустава.

Базисные препараты при ОА (болезнь-модифицирующие препараты при ОА, Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs, DMOADs) — группа лекарственных средств с различной структурой, фармакологическими характеристиками и механизмами действия, относящихся к разным кодам АТХ (M01AX, M09AX, M01BX), оказывающие комплексное симптоматическое и противовоспалительное действия, обладающие структурно-модифицирующим эффектом при длительном приеме.

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (НПВП) — группа синтетических лекарственных средств, обладающих симптоматическим обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами, связанными в первую очередь с ингибицией активности циклооксигеназы - фермента, регулирующего синтез простагландинов (M01A).

Глюкокортикоиды (ГК) — синтетические стероидные гормоны, обладающие естественной противовоспалительной активностью (H02AB).

Нежелательная реакция (НР) — любое неблагоприятное явление, которое развивается в момент клинического использования лекарственного препарата и не относится к его заведомо ожидаемым терапевтическим эффектам.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Остеоартрит – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц.

Остеоартрит характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса всех тканей сустава, возникающих на фоне макро- и микроповреждений, при этом активируются не нормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Первоначально изменения происходят на молекулярном уровне с последующими анатомическими и физиологическими

нарушениями (деградация хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, синовит и т.д.), приводящими к развитию заболевания.

Полиартроз (генерализованный остеоартрит) – вовлечение в патологический процесс трех и более групп суставов. Учитываются следующие локализации: коленные суставы, тазобедренные суставы, мелкие суставы кистей (I-ый запястно-пястный сустав (ЗПС), дистальные (ДМФС) и проксимальные межфаланговые суставы (ПМФС), I-ый межфаланговый сустав), I плюснефаланговый сустав (ПлФС), фасеточные суставы [1–10].

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

Остеоартрит представляет собой мультифакториальное заболевание, поражающее все структуры сустава (хрящ, синовиальную оболочку, субхондральную кость, околосуставные ткани), возникающее в результате взаимодействия возрастных, гормональных, генетических и средовых факторов [11, 12].

В развитии ОА значимую роль играют системные (возраст, пол, раса, гормональный статус, отягощенный семейный анамнез по ОА, генетические факторы, высокая минеральная плотность кости), локальные (травмы, слабость четырехглавой мышцы, нарушение оси сустава, аномалии развития костно-мышечной системы, в частности, гипермобильность) и внешние (ожирение, спортивная нагрузка, профессиональная деятельность) предикторы. Однако в зависимости от локализации патологического процесса факторы развития и прогрессирования ОА различаются [13, 14].

Патогенез остеоартрита

На сегодняшний день накопилось большое количество данных, подтверждающих ключевую роль нарушения баланса цитокинов в сторону провоспалительных в патогенезе болезни, которые индуцируют воспалительные реакции, способствующие изменению метаболизма остеобластов, остеоцитов, хондроцитов, синовиоцитов и нарушению баланса между анаболическими и катаболическими процессами с преобладанием последних, что в конечном итоге приводит к деградации хряща и других внутрисуставных структур [15]. Среди провоспалительных цитокинов наибольшее значение имеют ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-21, ИЛ-22. Эти цитокины являются активаторами множества различных воспалительных сигнальных путей (в частности, NF-κB, Wnt и MAPK), которые вызывают гиперэкспрессию других цитокинов, запуская тем самым порочный круг. Частью этого процесса являются и хемокины (ИЛ-8, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5), которые, стимулируемые цитокинами, привлекают «воспалительные клетки» к тканям сустава, что

дополнительно способствует секреции воспалительных медиаторов и прогрессированию заболевания [16]. Доказано, что многие растворимые провоспалительные медиаторы могут увеличивать продукцию матриксных металлопротеиназ, коллагеназ и пр., которые усиливают катаболические процессы в хряще. Кроме того, провоспалительные цитокины способны тормозить синтез ингибиторов энзимов, что приводит к увеличению активности протеаз, разрушающих протеогликаны, которые являются основным структурным компонентом матрикса хряща.

Нейтрофилы, макрофаги и Т-клетки (важнейшие регуляторы врожденного и приобретенного иммунитета) тоже играют значимую роль в патогенезе этого заболевания [17]. В частности, макрофаги секретируют металлопротеиназы и воспалительные цитокины, в то время как нейтрофилы - деструктивные протеазы, включая эластазу нейтрофилов, которые могут инициировать как развитие, так и прогрессирование ОА. В последние годы большое внимание уделяется микроРНК, представляющие собой небольшие некодирующие РНК, которые используются в качестве биомаркеров и модуляторов посттранскрипционной экспрессии генов при многих патологических состояниях, включая ОА. Многочисленные исследования показали, что механическая нагрузка вызывает дифференциальную экспрессию микроРНК в хряще, участвующих в регуляции аутофагии и ферментов, разрушающих матрикс, а также в модуляции воспалительной реакции и апоптоза хондроцитов [18,19].

При ОА меняется архитектоника субхондральной кости, вследствие ускоренного костного метаболизма нарушаются функции остеобластов и остеокластов, что способствует костной резорбции и ускорению остеокластогенеза [20]. При этом наблюдается гиперэкспрессия многих провоспалительных цитокинов/хемокинов и ростовых факторов, которые способствуют инвазии сосудов из субхондральной кости в хрящ и деградации хрящевой ткани. Ускорение ремоделирования кости вызывает развитие субхондральных поражений костного мозга. Воспалительные биологические факторы, перегрузка и ненормальная биомеханика суставов вызывают активацию эндохондральной оссификации, в результате которой происходит образование остеофитов.

Важное значение в развитии и прогрессировании ОА придается метаболическим нарушениям и инфрапателлярной жировой ткани [21]. С одной стороны, большой объем жировой массы, увеличивает механическую нагрузку на суставы и способствует активации механорецепторов в тканях сустава. В условиях in vitro «механический стресс» вызывает пролиферацию культуры остеобластов, усиление экспрессии микроРНК костных белков, принимающих участие в образовании остеоида и в процессе минерализации,

высвобождение локальных факторов роста и молекул адгезии. С другой стороны, жировая ткань является самостоятельным эндокринным органом, продуцирующим большое количество провоспалительных медиаторов (цитокины, адипокины, жирные кислоты и активные формы кислорода), которые негативно влияют на ткани суставов, а также провоцируют развитие и поддержание низкоинтенсивного «метавоспаления». Последние данные свидетельствуют о том, что инфрапателлярная жировая ткань тоже способствует поддержанию воспаления и деградации хрящевой ткани [22].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Остеоартрит является одним из самых распространенных заболеваний суставов среди болезней опорно-двигательного аппарата, частота которого постоянно увеличивается. По оценкам глобального исследования бремени болезней за 2020 г. ОА диагностируется у 7,6% населения планеты, что составляет 595 миллионов (95% ДИ 535-656 млн). С 1990 по 2020 гг. количество пациентов с ОА увеличилось на 132,2% (95% ДИ 130,3 -134,1%) и по прогнозам к 2050 г. по сравнению с 2020 г. лиц с ОА коленных суставов возрастет на 74,9% (95% ДИ 59,4-89,9), суставов кистей – 48,6% (35,9-67,1%), тазобедренных суставов – 78,6% (95% ДИ 57,7- 105,3%), других локализаций – 95,1% (95% ДИ 68,1- 135%) [23].

В Российской Федерации, согласно официальной статистике за 2017 г., насчитывается более 4 млн 300 тыс. пациентов с этим заболеванием, причем почти 40% из них составляют лица трудоспособного возраста [24].

Однако эти данные не отражают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, по данным эпидемиологического исследования ОА коленных и/или тазобедренных суставов выявляется у 13% населения нашей страны старше 18 лет (13000 тыс. пациентов на 100000 населения), что составляет около 15 млн человек [25]. ОА чаще встречается у женщин, увеличивается с возрастом (данная тенденция характерна для пациентов до 75-80 лет).

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

Полиартроз (М15)

М15.0 Первичный генерализованный остеоартроз (остеоартрит)

М15.1 Узлы Гебердена (с артропатией)

М15.2 Узлы Бушара (с артропатией)

М15.4 Эрозивный остеоартроз (остеоартрит)

М 15.8 Другой полиартроз

Учитывая патогенетические звенья развития болезни целесообразней использовать термин – остеоартрит.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1 Клиническая классификация

Выделяют две основные формы ОА: первичный (идиопатический) и вторичный, возникающий на фоне различных заболеваний. Первичный ОА может быть локальным, когда поражается одна группа суставов, или генерализованным, когда имеется поражение трех суставных групп и более.

Клиническая классификация ОА

1. Первичный ОА
    - Коленные суставы
    - Тазобедренные суставы
    - Суставы кистей
    - Суставы стоп
    - Позвоночник
    - Другие суставы
2. Вторичный ОА
    - Посттравматический (травмы суставов, переломы или остеонекрозы), хирургические вмешательства на суставе (например, менискэктомия), профессиональное заболевание суставов).
    - Врожденные, приобретённые, эндемические заболевания (болезнь Блаунта, гемофилии, болезнь Педжета, синдром гипермобильности суставов (синдром Марфана, Элерса-Данлоса и др.), болезнь Легг-Кальве-Пертеса, врожденный вывих бедра, врожденное утолщение вертлужной впадины, эпифизарная дисплазия и другие дисплазии опорно-двигательного аппарата).
    - Метаболические и эндокринные заболевания (акромегалия, гиперпаратиреоз, охроноз, гемахроматоз, болезнь Вильсона—Коновалова, болезнь Гоше, кристалл-ассоциированные заболевания (подагра, болезнь

депонирования пирофосфатов кальция, гидроксиапатитная артропатия), сахарный диабет, болезнь Шарко).

- Другие заболевания костей и суставов (ревматоидный артрит (РА), инфекционные артриты, спондилоартриты и др.).

1.5.2 Рентгенологическая классификация

Для определения рентгенологической стадии ОА используют классификацию Келлгрена и Лоуренса [26]:

I ст. – Сомнительные рентгенологические признаки;

II ст. – Минимальные изменения (небольшое сужение суставной щели, единичные остеофиты на краях суставных поверхностей);

Ш ст. – Умеренные проявления (умеренное сужение суставной щели, множественные небольшие или умеренно выраженные остеофиты на краях суставных поверхностей, незначительный субхондральный остеосклероз, небольшие деформации суставных поверхностей);

IV ст. – Выраженные изменения (резко выраженное сужение суставной щели, множественные крупные остеофиты на краях суставных поверхностей, выраженный субхондральный остеосклероз, разной степени выраженности деформации эпифизов костей, образующих сустав).

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

При полиартрозе (генерализованном ОА) в патологический процесс вовлекается три и более групп суставов. Учитываются следующие локализации: коленные суставы, тазобедренные суставы, мелкие суставы кистей (ДМФС, ПМФС, I-ый межфаланговый сустав, I ЗПС), I- ый ПлФС, фасеточные суставы.

Клиническая картина ОА описывается несколькими симптомами: боль, утренняя скованность в суставе менее 30 мин и нарушение функции, постепенное начало боли, крепитация, тугоподвижность, атрофия окружающих мышц, деформация и увеличение объема сустава. Ведущий клинический признак ОА – боль в суставах на протяжении большинства дней предыдущего месяца. Причины суставной боли многочисленны: источником могут быть синовиальная оболочка, капсула, связочный аппарат, периартикулярные мышцы, субхондральная кость и пр. Считается, что наиболее чувствительные болевые структуры располагаются в жировой клетчатке под надколенником, синовии и связках. Суставной хрящ не имеет иннервации и поэтому не

может быть непосредственным источником боли. Однако инвазия сосудов в пораженные участки суставного хряща может приводить к появлению чувствительных нервных волокон в аневральном в норме хряще. Кроме того, изменения субхондральной кости при ОА: развитие остеосклероза, образование остеофитов, микропереломов, остеита и повышение интрамедуллярного давления также могут вызывать боль. Боль – субъективное ощущение, которое во многом формируется под влиянием психологических, социальных, демографических, генетических и других факторов. В последние годы доказано, что при ОА боль может носить не только ноцицептивный характер (причиной которой являются структурные и биохимические изменения в кости, синовии, мышцах, периартикулярных тканях), но и невропатический и/или ноципластический.

Клинические проявления ОА зависят от локализации патологического процесса. Так, для поражения *коленного сустава* характерно возникновение боли при ходьбе, нарастание боли к концу дня, уменьшение после отдыха, «стартовые» боли, непродолжительная утренняя скованность, ограничение функции сустава. Ночная боль встречается при более выраженных стадиях ОА. Симптомы ОА в начале заболевания чаще имеют эпизодический характер, но при прогрессировании болезни они становятся более продолжительными, иногда постоянными [27]. Нередко при ОА коленного сустава отмечаются слабость и атрофия четырехглавой мышцы, болезненность при пальпации в проекции суставной щели и/или периартикулярных областей (чаще всего «гусиной лапки»). У 30–50% больных развиваются деформация коленного сустава с отклонением его кнаружи (genu varum), нестабильность сустава.

На ранних стадиях ОА чаще отмечается боль в коленных суставах, усиливающаяся при нагрузке, при приседании на корточки, при спуске/подъеме по лестнице и непродолжительная «стартовая» скованность.

При ОА *тазобедренных суставов* тоже характерно возникновение боли при ходьбе, чаще всего она локализуется в паховой области, может иррадиировать в ягодицу, по передне-боковой поверхности бедра, в колено или голень, боль нарастает к концу дня и уменьшается после отдыха, бывают непродолжительная утренняя скованность, ограничение функции сустава [28]. В начале заболевания боль может возникать не в области пораженного сустава, а в коленном суставе, по наружной поверхности бедра, ягодице, поясничной области, что затрудняет диагностику. В этих случаях можно выявить ограничение движений в суставе, боль при внутренней ротации ноги в согнутом положении, болезненность при пальпации паховой области латеральнее места пульсации бедренной артерии. При длительном течении заболевания появляется атрофия мышц бедра и ягодичных мышц. Конечность принимает

вынужденное положение – небольшое сгибание в тазобедренном суставе с нарушением ротации и отведения, возникают компенсаторный поясничный лордоз, наклон таза в сторону пораженного сустава и сколиоз. Все это вызывать появление боли в спине. Поражение тазобедренных суставов приводит к изменению походки – вначале прихрамывание, затем укорочение конечности и хромота. При двустороннем поражении суставов формируется «утиная походка».

Основными симптомами ОА *суставов кистей* являются боль при движении и незначительная утренняя скованность (менее 30 минут) или тугоподвижность в одном или нескольких суставах в любое время суток; симптомы обычно имеют интермиттирующее течение и возникают в ДМФС, ПМФС, ЗПС, реже поражаются I - III ПЯФС [28].

При поражении *I ПлФС* отмечается ограничение движений в нём, боль при движении, особенно при его сгибании. Со временем боль может стать постоянной, ограничивает повседневную активность пациентов. Появляется деформация сустава [29,30].

При ОА *фасеточных суставов* боль обычно носит двусторонний характер и локализуется в паравертебральной области, может иметь различную интенсивность. Она усиливается при движении, в определенных позах (часто при длительном стоянии и разгибании), при ходьбе, а уменьшается в состоянии покоя. Болевые ощущения могут носить как периодический характер (после нагрузки), так и постоянный. Остеоартрит фасеточных суставов поясничных позвонков представляет собой одну из ведущих причин развития хронической неспецифической боли в нижней части спины [31].

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

2.1 Критерии установления диагноза

- Рекомендуется диагноз ОА устанавливать на основании клинических и рентгенографических критериев с целью снижения риска диагностических ошибок (таблица 1-3) [32–34]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2).

Комментарии: *диагностика ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей базируется на классификационных критериях АКР (таблица 1-3). На сегодняшний день критерии ОА на ранних стадиях коленного и тазобедренного суставов находятся в стадии разработки и не могут быть использованы в реальной клинической практике. Диагностика ОА 1-го ПлФС, фасеточных суставов основывается на клинических симптомах поражения*

обозначенных суставов, рентгенологических и лабораторных признаках, подтверждающих диагноз ОА и исключающих специфические причины возникновения боли [35,36].

Таблица 1. Классификационные критерии ОА коленных суставов (АКР) [32]

Клинические критерии	**Комбинация клинических и рентгенологических критериев**	**Комбинация клинических, лабораторных и рентгенологических критериев**
Коленные суставы		
Боль в коленном суставе *(большинство дней предыдущего месяца)*	Боль в коленном суставе *(большинство дней предыдущего месяца)*	Боль в коленном суставе *(большинство дней предыдущего месяца)*
*и не менее 3-х из 6-ти критериев**	+	*и не менее 5-ти из 9-ти критериев**
1. Возраст старше 50	Остеофиты на рентгенограмме	1. Возраст старше 50 лет
2. Утренняя скованность (менее 30 мин.)	*и не менее одного из 3-х критериев*	2. Утренняя скованность (менее 30 мин.)
3. Крепитация	1. Возраст старше 50 лет	3. Крепитация
4. Боль при пальпации	2. Утренняя скованность (менее 30 мин.)	4. Боль при пальпации
5. Костные разрастания	3. Крепитация	5. Костные разрастания
6. Отсутствие гипертермии		6. Отсутствие гипертермии
		7. СОЭ < 40 мм/ч (по Вестегрену)
		8. РФ < 1:40
		9. Синовиальная жидкость, характерная для ОА
Чувствительность – **95%**	Чувствительность – **91%**	Чувствительность – **92%**
Специфичность – **69%**	Специфичность – **86%**	Специфичность – **75%**

* При наличии 4 дополнительных критериев из 6-ти чувствительность составляет **84%,** а специфичность **- 89%.**

Таблица 2. Классификационные критерии ОА мелких суставов кистей (АКР) [34]

Клинические критерии
1. Боль *(большинство дней предыдущего месяца)* или скованность
2. Костные разрастания 2-х и более суставов из 10 оцениваемых*
3. Менее 3-х припухших пястно-фаланговых суставов
4а. Костные разрастания, включающие 2 и более дистальных межфаланговых суставов или 4б. Деформация 1-го и более суставов из 10 оцениваемых*
Чувствительность – **92%**
Специфичность – **98%**

Примечание: * - 2-й и 3-й ДМФС; 2-й и 3-й ПМФС; 1-й ЗПС обеих кистей

Таблица 3. Классификационные критерии ОА тазобедренных суставов (АКР) [33]

Клинические критерии	**Комбинация клинических, лабораторных и рентгенологических критериев**
Тазобедренные суставы	
Боль в тазобедренном суставе *(большинство дней предыдущего месяца)*	Боль в тазобедренном суставе *(большинство дней предыдущего месяца)*
+	*и не менее 2-х из 3 критериев*
1. Внутренняя ротация <15	1. СОЭ <20 мм/ч (по Вестегрену)
2. СОЭ ≤45 мм/ч (по Вестегрену) (или сгибание в тазобедренном суставе ≤115°)	2. Остеофиты в области бедренной головки и/или вертлужной впадине
или	3. Сужение суставной щели
1. Внутренняя ротация ≥15° 2. Утренняя скованность ≤60 мин 3. Возраст >50 лет 4. Боль при внутренней ротации бедра	
Чувствительность **86%**	Чувствительность **89%**
Специфичность **75%**	Специфичность **91%**

2.2 Жалобы и анамнез

При обследовании пациента с подозрением на ОА рекомендуется тщательный сбор анамнеза и проведение полноценного клинического осмотра с целью точной диагностики заболевания и исключения других заболеваний опорно-двигательного аппарата [13]. Необходимо выяснить возраст дебюта заболевания, локализацию боли, ее характер, интенсивность, продолжительность, связь с движением, длительность, время появления, эффективность проводимой ранее терапии. Чрезвычайно важно уточнить характеристику боли, испытываемой больным, для проведения дифференциальной диагностики и уточнения ее генеза.

Рекомендовано учитывать следующие особенности суставного синдрома при ОА:

- постепенное начало боли;
- боль в течение большинства дней предыдущего месяца;
- усиление боли при ходьбе/при нагрузке;
- «стартовые боли», которые возникают после периодов покоя и проходят на фоне двигательной активности;
- ночная боль (чаще при более выраженных стадиях ОА и свидетельствует о присоединении воспалительного компонента);
- припухлость сустава (за счёт небольшого выпота или утолщения синовиальной оболочки). При ОА не свойственны выраженная припухлость и гипертермия сустава;
- утренняя скованность продолжительностью менее 30 мин;
- крепитация в суставе (хруст, треск или скрип) при активном движении как следствие нарушения конгруэнтности суставных поверхностей;
- ограничение движений в суставе;
- изменение походки.

Постепенно развиваются деформации конечностей (Hallux valgus, варусная или вальгусная деформации коленных суставов, «квадратная» кисть, узелки Гебердена и Бушара соответственно в дистальных и проксимальных межфаланговых суставах кистей) [13, 27, 32, 37–47].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

2.3 Физикальное обследование

Рекомендуется обращать внимание на основные признаки ОА, выявляемые при осмотре: боль при пальпации сустава, крепитация, ограничение движений,

увеличение объёма сустава, костные разрастания - для диагностики, в том числе дифференциальной, и определения стратегии лечения [27,28,33,48–54].

Всем пациентам с генерализованным ОА рекомендовано оценивать интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ, см. Приложение Г1. Визуальная аналоговая шкала) или числовой рейтинговой шкале (ЧРШ см. Приложение Г1. Числовая рейтинговая шкала), или вербальной ранговой шкале (ВРШ) (см. Приложение Г1. Вербальная ранговая шкала) в момент обращения и в динамике в наиболее болезненном суставе.

Дополнительно рекомендовано определять деформации (сгибательные контрактуры, укорочение конечности, плоскостопие, варусную или вальгусную деформации), нестабильность, отёк периартикулярных тканей, мышечную атрофию. Осмотр больного проводят в положениях больного стоя и лёжа.

- Методом пальпации рекомендовано обнаруживать: болезненность сустава и периартикулярных тканей, крепитацию в суставе, наличие синовита, состояние связочно-мышечного аппарата.
- Для определения функции суставов рекомендовано изучать объём и качество активных и пассивных движений.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2).

Комментарии: *всех пациентов с болью в коленном суставе необходимо обследовать для выявления ограничения движений, крепитации, синовита – основных симптомов ОА коленного сустава. Нужно определять нарушение оси сустава, нестабильность, боль при пальпации надколенника, периартикулярных тканей (их отек).*

Характерными признаками ОА тазобедренных суставов при обследовании является ограничение движений в суставе (внутренняя ротация <15° (чувствительность - 66%) и сгибание >115° (чувствительность - 96%), возникновение боли при внутренней ротации, болезненность при пальпации паховой области латеральнее места пульсации бедренной артерии. Необходимо обращать внимание на фиксированное сгибание и/или наружную ротацию сустава, укорочение ноги [33].

Типичные признаки ОА суставов кистей – узелки Гебердена и Бушара или костные разрастания с или без деформации (т.е. латеральная девиация межфаланговых суставов, подвывих и аддукция (приведение) основания 1 пальца кисти) с вовлечением характерных суставов – ДМФС, ПМФС, основания 1 пальца кисти и ПЯФС 1, 2 и 3 пальцев [34].

При поражении 1 ПлФС необходимо оценивать наличие болезненности при пальпации сустава, объем движений в суставе (в норме - 70-90° тыльное сгибание и 30° подошвенное

сгибание. В начале заболевания чаще всего отмечается ограничение тыльного сгибания, при более продвинутых стадиях заболевания – подошвенное), наличие деформации, синовита.

Для ОА не характерен выраженный синовит, сопровождающийся гиперемией и гипертермией [49].

Соматическое обследование проводится всем пациентам для исключения специфической причины боли в спине. Оно направлено на обнаружение переломов позвоночника, злокачественных новообразований, инфекционных процессов и соматических заболеваний, которые могут проявляться болями в области позвоночника, и включает выявление лихорадки, похудания, изменения кожных покровов, аускультацию легких, пальпацию живота и лимфатических узлов. Локальная болезненность в проекции фасеточных суставов один из наиболее информативных тестов, который рекомендовано проводить в положении сидя и лежа на животе для исключения влияния мышечного тонуса на результаты теста; также частыми признаками ОА этой локализации является усиление боли при разгибании, ротации и боковом сгибании позвоночника, напряжение при пальпации паравертебральной области.

- Всем пациентам с полиартрозом рекомендуется проводить общетерапевтический осмотр для выявления ожирения, СД, сердечно-сосудистых заболеваний, патологии со стороны почек и органов пищеварения [55, 56].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *наличие сопутствующих заболеваний ассоциируются с более худшими исходами ОА, а их наличие или терапия могут определять противопоказания для назначения лекарственных средств для лечения ОА.*

2.4 Лабораторные диагностические исследования

Специфичных для ОА лабораторных тестов в настоящее время нет.

- Рекомендовано всем пациентам проведение общего (клинического) анализа крови, анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня креатинина, глюкозы, мочевой кислоты в крови, определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови), анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический с целью дифференциальной диагностики и выявления возможных противопоказаний для назначения лекарственных средств [57–60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *лабораторные исследования крови не требуются для диагностики ОА, но назначаются преимущественно с целью:*

– идентификации потенциальных контр-индикаций к фармакотерапии;

– дифференциальной диагностики.

- Рекомендовано всем пациентам проведение общего (клинического) анализа мочи с целью целью дифференциальной диагностики и выявления возможных противопоказаний для назначения лекарственных средств [60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *лабораторные исследования мочи не требуются для диагностики ОА, но назначаются преимущественно с целью:*

– идентификации потенциальных контр-индикаций к фармакотерапии;

– дифференциальной диагностики.

- При наличии синовита с целью дифференциальной диагностики рекомендовано выполнить:

  – исследование уровня СРБ в сыворотке крови, определение содержания антител к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-ССР) в крови (АЦЦП), определение содержания ревматоидного фактора в крови (IgM РФ) [60–63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

– исследование синовиальной жидкости (цитологическое исследование синовиальной жидкости, исследование химических свойств синовиальной жидкости, исследование уровня белка в синовиальной жидкости, исследование физических свойств синовиальной жидкости) рекомендуется в качестве дополнительного метода обследования всем пациентам с синовитом с целью дифференциальной диагностики с РА, микрокристаллическими или септическими артритами [27,64–68].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *при наличии синовита коленного сустав необходимо проведение пункции сустава с эвакуацией синовиальной жидкости с ее последующем исследованием. Для ОА характерен не воспалительный характер синовиальной жидкости: стерильная, прозрачная или слегка мутная, вязкая, с концентрацией лейкоцитов менее 2000/мм^3. Более высокие показатели характерны для воспалительных заболеваний суставов. Цитоз свыше 100 000 клеток в мм^3 позволяет заподозрить наличие инфекционного артрита. При ОА преимущественно не обнаруживаются РФ, и особенно АЦЦП.*

2.5 Инструментальные диагностические исследования

Рентгенологическое исследование — наиболее изученный и достоверный метод инструментальной диагностики ОА. Одним из самых важных рентгенологических симптомов, позволяющих косвенно судить о состоянии суставного хряща, является ширина суставной щели. Согласно рекомендациям WHO/ILAR, ширину суставной щели необходимо измерять в наиболее суженном участке.

Нормы рентгенологической суставной щели у взрослых (по Шинцу–Фридлеру) [69]:

• плечевой сустав – 2,0–4,0 мм;

• пястно-фаланговые и межфаланговые суставы – 1,5 мм;

• тазобедренный сустав – 4,0–5,0 мм;

• коленный сустав – 6,0–8,0 мм;

• плюснефаланговые суставы – 2,0–2,5 мм.

В зависимости от степени выраженности сужения суставной щели, субхондрального остеосклероза и размеров краевых костных разрастаний определяется стадия ОА (см. классификацию Келлгрена и Лоуренса).

- При подозрении и ОА коленных суставов рекомендовано выполнять рентгенографию коленных суставов в передне-задней и боковой проекциях в положении стоя, для исследования пателлофеморального сустава – в боковой проекции при сгибании с целью диагностики, определения рентгенологической стадии и оценки прогрессирования [27,45,70–72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

Комментарии: *обзорная рентгенография коленных суставов в прямой проекции (с захватом обоих коленных суставов, в положении стоя с полусогнутыми коленными суставами) и дополнительно боковой проекции является «золотым стандартом» диагностики ОА коленных суставов. Классическими рентгенологическими характеристиками считаются сужение суставной щели, остеофиты, субхондральный склероз кости и субхондральные кисты. При наличии указанных признаков дальнейшего инструментального обследования (магнитно-резонансная томография, УЗИ, КТ) для диагностики ОА не требуется. Целесообразно раз в 1-2 года проводить рентгенографию коленных суставов для оценки эффективности терапии, исключения «быстропрогрессирующей» формы заболевания*.

- При подозрении и ОА тазобедренных суставов рекомендовано проводить рентгенографию таза с целью диагностики, определения рентгенологической стадии и оценки прогрессирования [33,73,74]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *целесообразно обзорную рентгенографию таза выполнять в переднезадней проекции с внутренней ротацией стоп до 20° всем пациентам с подозрением на ОА тазобедренного сустава. Классическими рентгенологическими характеристиками считаются сужение суставной щели, остеофиты, субхондральный склероз кости и субхондральные кисты (чувствительность 61 – 91%, специфичность 60-90% для отдельных признаков) [33].*

Прицельная рентгенография тазобедренных суставов в положении стоя или лежа используется только как дополнительная, в целях уточнения диагноза или перед планируемым хирургическом вмешательстве на данном суставе [74].

Необходимо раз в 1-2 года проводить обзорную рентгенографию таза для оценки эффективности терапии, исключения «быстропрогрессирующей» формы заболевания.

- При подозрении и ОА мелких суставов рекомендовано проводить рентгенографию кистей с целью диагностики, определения рентгенологической стадии и оценки прогрессирования [28, 75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *рентгенографию суставов двух кистей в прямой проекции на одной пленке рекомендуется выполнять при проведении диагностики, в том числе дифференциальной. Типичные признаки – сужение суставной щели, образование остеофитов, субхондральный склероз кости и субхондральные кисты. Для ОА этой локализации не характерны поражение лучезапястных суставов, подвывихи в ПЯФС [76, 77].*

У части пациентов с ОА суставов кистей встречается эрозивная форма: в межфаланговых суставах определяется деформации по типу «крыла чайки» или «зубьев пилы». Этот фенотип ОА характеризуется частым вовлечением в патологический процесс межфаланговых суставов кистей [78].

- Не рекомендовано для диагностики ОА 1 ПлФС выполнять рентгенографию I пальца стопы [36, 79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *рентгенографию стоп в двух проекциях целесообраззно выполнять только при проведении дифференциальной диагностики, перед консультацией врача-травматолога-ортопеда или планируемым хирургическим вмешательством. 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 [49, 80, 81].

- Не рекомендовано для диагностики ОА дугоотростчатых (фасеточных) суставов выполнять рентгенографию позвоночника [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *рентгенографию одного отдела позвоночника, при необходимости с функциональными пробами, целесообразно выполнять при наличии у пациента подострой или хронической боли в позвоночнике для исключения специфического характера заболевания [82, 83].*

Рентгенография позвоночника позволяет выявить врожденные аномалии и деформации, переломы позвонков, спондилолистез, а при проведении функциональных проб – нестабильность. Классические рентгенологические признаки ОА ФС включают: сужение суставной щели, остеофиты, субхондральные кисты и/или эрозии, гипертрофию суставного отростка [31].

- В качестве дополнительного метода выявления остеонекроза, остеита, синовита, повреждение сухожилий, связок и/или мышц рекомендовано проведение МРТ суставов [52, 84, 85]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *показания к проведению МРТ коленных, тазобедренных суставов (один сустав) и стопы - подозрение на развитие остеонекроза, остеита, синовита, повреждение менисков (при ОА коленных суставов), сухожилий, связок и/или мышц. МРТ коленных суставов помогает выявить ранние структурные повреждения, которые помогают уточнить диагноз при заболевании на ранних стадиях.*

- При ОА суставов кистей МРТ целесообразно выполнять у пациентов только с эрозивным ОА для определения выраженности воспалительного процесса. МРТ при данном фенотипе заболевания позволяет чаще, чем стандартная рентгенография, обнаруживать ассоциированные с ОА эрозии в проксимальных межфаланговых и кортикальные дефекты в ПЯФС.

- МРТ, КТ, ОФЭКТ одного отдела позвоночника используются в основном при наличии признаков «опасных» заболеваний, «красных флажков» для исключения травмы, опухоли, септического поражения, спондилоартрита и т.д.

- В качестве дополнительного метода для выявления синовита, повреждения сухожилий, связок и/или мышц рекомендовано проведение УЗИ суставов[52, 84–87]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *показания к проведению УЗИ коленных и тазобедренных суставов при ОА - диагностика синовита; подозрение на повреждение менисков (для коленных суставов), сухожилий, связок, мышц; подозрение на наличие/разрыв кисты Бейкера (для коленных суставов), выявление бурсита; во время внутрисуставного введения лекарственных препаратов или зарегистрированных изделий для медицинского назначения при ОА.*

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

Основные методы ведения пациентов с ОА

1. ОА – потенциально тяжелое [88] гетерогенное заболевание с разнообразными фенотипами (метаболический, воспалительный, «остеопоротический», смешанный и др.), обычно требующее мультидисциплинарного терапевтического подхода [56, 89–95]
2. Терапия должна быть оптимальной и основываться на совместном принятии решения врачом и пациентом [96, 97].
3. Оптимальная терапия ОА базируется на комбинации нефармакологических, медикаментозных и хирургических методов лечения [50, 51, 98–102].
4. Рекомендовано проводить лечение пациентов с ОА персонифицированно (согласно общему клиническому статусу и наличию сопутствующих заболеваний), учитывая индивидуальные потребности пациента с целью достижения оптимальных результатов лечения [103–106].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств- 5)

Комментарии: *длительное время терапия при ОА была направлена исключительно на уменьшение боли, улучшение качества жизни и функционального состояния суставов, предотвращение/ограничение рентгенологического прогрессирования заболевания. В последние годы подходы к лечению ОА существенно расширились: большое внимание уделяется коррекции воспалительных, биомеханических и метаболических изменений, устранению социальной изоляции, депрессии и тревоги. Сегодня для эффективного контроля боли при ОА необходимо учитывать не только ее вид (ноцицептивная, невропатическая и/или ноципластическая), но и психологические (настроение, депрессия, катастрофизация, негативные поведенческие реакции и др.) и демографические (возраст, пол и др.) особенности пациента, факторы окружающей среды и социальные условия, образ жизни, физическое благополучие, биологические и медицинские аспекты, убеждения*

и ценности больного. Только признавая важность комплексного, пациент-ориентированного подхода в лечении ОА, врачи могут эффективно лечить больных с ОА.

3.1 Консервативное лечение

Существенный прогресс в понимании патогенетических механизмов ОА привел к разработке стратегий выявления его на ранних стадиях, а также междисциплинарного и мультимодального лечения [102,107,108]. Длительное время терапия при ОА была направлена исключительно на уменьшение боли, улучшение качества жизни и функционального состояния суставов, предотвращение/ограничение прогрессирования заболевания. В последние годы подходы к лечению ОА существенно расширились: большое внимание уделяется коррекции воспалительных, биомеханических и метаболических изменений, устранению социальной изоляции, депрессии и тревоги. Сегодня для эффективного контроля боли при ОА необходимо учитывать не только ее вид (ноцицептивная, невропатическая и/или ноципластическая), но и психологические (настроение, депрессия, катастрофизация, негативные поведенческие реакции и др.) и демографические (возраст, пол и др.) особенности пациента, факторы окружающей среды и социальные условия, образ жизни, физическое благополучие, биологические и медицинские аспекты, убеждения и ценности больного. Благодаря пониманию необходимости комплексного и пациент-ориентированного подхода при лечении ОА, становится возможным создание более персонализированных и эффективных планов, ориентированных на индивидуальные потребности пациентов.

Перед назначением лекарств, важно обсудить с пациентом все «за» и «против» каждого варианта, включая возможные побочные эффекты. Это повысит приверженность лечению, снизит тревожность и позволит учесть индивидуальные особенности пациента. Открытый диалог укрепляет доверие и способствует эффективному лечению. При этом принципиальную позицию в терапии ОА занимают болезнь-модифицирующие препараты при ОА (Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs, DMOADs) [109].

Ранее медикаменты, входящие в эту группу, называли симптоматическими средствами замедленного действия (SYSADOA), или «хондропротекторами», которые по международной классификации лекарственных средств АТХ (относят к группе М01 – «Противовоспалительные и противоревматические препараты». В настоящее время их относят к средствам базисной терапии данного заболевания, и в соответствии с международными и национальными алгоритмами лечения ОА они должны назначаться сразу после установления диагноза.

3.1.1 Базисная терапия остеоартрита

• Рекомендовано всем больным с первичным генерализованным ОА сразу после установления диагноза назначение болезнь-модифицирующих препаратов (хондроитина сульфат и/или глюкозамин, или неомыляемые соединения авокадо и сои, или диацереин, биоактивный концентрат из мелких морских рыб или гликозаминогликан-пептидный комплекс) [50, 51,60,98,100,108–123].

Таблица 4. Коды АТХ и фармакотерапевтические группы болезнь-модифицирующих препаратов

МНН	Фармако-терапевтическая группа Государственного реестра лекарственных средств	Коды АТХ ВОЗ
Хондроитина сульфат	Репарации тканей стимулятор	M01AX25
Глюкозамин	Репарации тканей стимулятор; противовоспалительные и противоревматические препараты; НПВП и противоревматические препараты; другие противовоспалительные и противоревматические препараты	M01AX05
Глюкозамин+Хондроитина сульфат	Репарации тканей стимулятор;	M01BX, M09AX
Авокадо плодов и соевых бобов масел неомыляемые соединения	Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты	M01AX26
Диацереин	Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты	M01AX21
Рыбы морской мелкой биоактивный концентрат (Алфлутоп)	Прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы	M09AX
Гликозаминогликан-пептидный комплекс	Прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы	M09AX

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *симптоматический эффект у болезнь-модифицирующих препаратов при ОА развивается через 4-12 недель после начала приема, для структурно-модифицирующего действия препаратов продолжительность лечения должна составлять не менее 2-х лет. В отличие от НПВП после прекращения лечения они обладают эффектом последействия в течение 2-4-х месяцев. Однако последние исследования показывают, что положительные результаты, полученные при применении фармакологически обоснованных и хорошо изученных лекарственных препаратов, нельзя распространять на биологически активные добавки (БАДы) и другие вещества, не имеющих доказательную базу [100,124,125]. Следует подчеркнуть, что доказательная база эффективности болезнь-модифицирующих препаратов варьирует в зависимости от локализации поражения.*

- Рекомендованы препараты хондроитина сульфата, глюкозамина, а также их комбинация для эффективного облегчения симптоматики ОА различных локализаций и получения структурно-модифицирующего эффекта при длительном их использовании [48,100,109,110,120,121,123,126–132].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –1).

Комментарии: *глюкозамин, хондроитина сульфат и их комбинации наиболее изучены при лечении генерализованного ОА. Они обладают обезболивающим действием, замедляют прогрессирование заболевания (доказательства получены при ОА коленных, тазобедренных суставов, а также при ОА суставов кистей, в том числе при эрозивной форме заболевания) и уменьшают риски в необходимости эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов [133–135].*

Выраженный эффект наступает через 4–12 недель. Рекомендуемые суточные дозы: 1500 мг/сутки для глюкозамина и 1000 мг/сутки - хондроитина сульфата. При комбинированном применении дозировки глюкозамина и хондроитина сульфат могут корректироваться из-за синергического эффекта. Высокий профиль безопасности позволяет назначать эти препараты пациентам с различными сопутствующими заболеваниями [136–138].

Кроме того, накапливаются данные о благоприятных плейотропных эффектах этих препаратов, обусловливающих возможность их применения не только при ОА, но и при других значимых сопутствующих состояниях [139].

В начале терапии для повышения биодоступности и достижения более быстрого обезболивающего эффекта препараты хондроитина сульфата, глюкозамина могут назначаться парентерально в виде внутримышечных инъекций [119,140].

- Рекомендованы препараты на основе неомыляемых соединений плодов авокадо и масел соевых бобов (НСАС) для эффективного облегчения симптомов при ОА

различных локализациях и структурно-модифицирующего воздействия при ОА тазобедренных суставов [118].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: *НСАС в дозе 300 мг/сут обладают доказанной эффективностью в отношении снижения интенсивности боли при ОА коленных и тазобедренных суставов [141–143]*; *единичные исследования подтверждают анальгетическое действие препарата при ОА суставов кистей и позвоночника [144,145]. Двух- и трёхлетние исследования продемонстрировали структурно-модифицирующий эффект НСАС при ОА тазобедренных суставов [146,147].*

Данное лекарственное средство характеризуется высокой безопасностью: частота НР на фоне его применения сопоставима с плацебо [117,118].

- Рекомендовано назначение диацереина для эффективного облегчения симптомов ОА при различных локализациях [148–155] и структурно-модифицирующего эффекта при ОА тазобедренных суставов [156].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии: *диацереин обладает доказанной эффективностью при ОА коленных суставов, а также единичные исследования подтверждают анальгетическое действие препарата при ОА тазобедренных суставов, суставов кистей и позвоночника [157–161]. Трехлетнее исследование показало наличие структурно-модифицирующего эффекта у диацереина при ОА тазобедренных суставов [156]. Диацереин имеет эффективность сопоставимую с НПВП, но в отличие от последних обладает эффектом «последействия» [154,155,162]. Является препаратом выбора у пациентов с ОА и МС [157,163–168]. Назначается по 1 капсуле (50 мг) в течение 4 нед, затем при хорошей переносимости – по 1 капсуле 2 раза/сут курсом не менее 4 мес. Профиль безопасности диацереина характеризуется как хороший, наиболее частой НР является учащение актов дефекации[169,170]. Может быть окрашивание мочи от желтого до коричневого цвета (в зависимости от pH), что не требует снижения дозы (отмены) препарата.*

- Рекомендован препарат на основе рыбы морской мелкой биоактивный концентрат (Алфлутоп) для эффективного облегчения симптоматики генерализованного ОА и получения структурно-модифицирующего эффекта при длительном его использовании [108,116,171–177].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *препарат обладает обезболивающим действием при генерализованном ОА [175], замедляет прогрессирование заболевания при ОА коленных суставов*

(доказательства получены в двухлетнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании). При применении биоактивного концентрата из мелких морских рыб отмечается более быстрое развитие анальгетического эффекта по сравнению с пероральными средствами. Назначается в/м по 1 мл ежедневно №20 или по 2 мл через день №10 – 2 курса в год. Препарат также может вводиться внутрисуставно. Данное лекарственное средство характеризуется хорошей безопасностью, в том числе у пациентов с коморбидностью [175,178]. Частота НР на фоне его применения сопоставима с плацебо.

- Рекомендован гликозаминогликан-пептидный комплекс для эффективного облегчения симптомов ОА при различных локализациях и структурно-модифицирующего эффекта при длительном его использовании [179–187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *гликозаминогликан-пептидный комплекс обладает симптоматическим действием при генерализованном ОА, также продемонстрирован его структурно-модифицирующий эффект в длительных исследованиях при ОА тазобедренных и коленных суставов. Препарат характеризуется хорошим профилем безопасности, в том числе у пациентов с выраженной коморбидностью [187]. Назначается по следующей схеме: 1-й день – 0,3 мл внутримышечно, 2-й день – 0,5 мл внутримышечно, начиная с 3-его дня – по 1 мл через день. Полный курс терапии – 25 внутримышечных инъекций по 1 мл (в течение 8 недель) или 15 инъекций по 2 мл (в течение 5 недель), повторяют 2–4 раза в год.*

- При отсутствии значимого клинического эффекта (снижение боли менее 40 мм по ВАШ) на фоне монотерапии одним из болезнь-модифицирующих препаратов возможно рекомендовать комбинацию препаратов из разных фармакологических групп [188–191].

Уровень убедительности рекомендаций С **(уровень достоверности доказательств – 2).**

Комментарии: *существует ограниченное количество доказательств, подтверждающих преимущество комбинированной терапии перед монотерапией при лечении ОА: чаще всего в качестве комбинаций рассматривается диацереин плюс глюкозамин, диацереин плюс комбинация хондроитина сульфат и глюкозамина, диацереин плюс гликозаминогликан-пептидный комплекс.*

3.1.2 Симптоматические лекарственные средства при ОА

- Пациентам с генерализованным ОА рекомендовано назначение локальных (топических) форм НПВП, которые способствуют эффективному облегчению симптомов ОА [39,95,98–100,132,192–202].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *локальные формы НПВП обладают доказанной анальгетической эффективностью при ОА коленных суставов и суставов кистей [201]. При ОА тазобедренных суставов их использование нецелесообразно, при других локализациях эффективность не изучена. Данные средства следует применять длительностью до 2 недель с кратностью не менее 3-4 раз в сутки.*

При слабой боли (менее 40 мм по ВАШ) они могут использоваться самостоятельно. При более интенсивной боли (более 40 мм по ВАШ) для достижения лучшего эффекта целесообразно назначение топических НПВП с таблетированными формами, что позволяет повысить эффективность и снизить потенциальные риски от системных НПВП [195].

НПВП для местного использования, благодаря низкой системной абсорбции (менее 10% концентрации, достигнутой после приема препарата внутрь) [203], обладают хорошим профилем безопасности, что дает возможность их назначать пациентам с выраженной мультиморбидностью. Частота системных НР при местном применении НПВП крайне мала и сопоставима с таковой плацебо [198]. Подавляющее большинство НР представлено локальными реакциями со стороны кожных покровов: покраснением, высыпаниями и/или зудом [204,205], которые быстро купируются после отмены препарата.

- Пациентам с генерализованным ОА при умеренной или выраженной боли рекомендовано назначение системных НПВП (производные уксусной кислоты и родственные соединения (диклофенак**, ацеклофенак, этодолак, кеторолак** и др.), оксикамы (мелоксикам, теноксикам, лорноксикам и др.), производные пропионовой кислоты (ибупрофен**, напроксен, кетопрофен**, флурбипрофен, декскетопрофен** и др.), коксибы (целекоксиб, эторикоксиб и др.) и другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (нимесулид) с учетом коморбидности пациентов [98–102,132,195,206–208].

Таблица 5. Коды АТХ и фармакотерапевтические группы системных и локальных НПВП

МНН	Лекарственная форма	Фармако-терапевтическая группа	Коды АТХ ВОЗ

		Государственного реестра лекарственных средств	
Диклофенак**	Капсулы; таблетки; раствор для внутримышечного введения	Производные уксусной кислоты и родственные соединения	M01AB05
Диклофенак	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь	противовоспалительные и противоревматические препараты; нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; производные уксусной кислоты и родственные соединения	M01AB05
Диклофенак	Гель для наружного применения	Нестероидные противовоспалительные препараты для местного применения	M02AA15
Ацеклофенак	Таблетки; порошок для приготовления суспензии для приема внутрь	Производные уксусной кислоты и родственные соединения	M01AB16
Ацеклофенак	Крем для наружного применения	Нестероидные противовоспалительные препараты для местного применения	M02AA25
Этодолак	Таблетки	Производные уксусной кислоты и родственные соединения	M01AB08
Кеторолак**	Таблетки; раствор для внутривенного, внутримышечного	Производные уксусной кислоты и родственные соединения	M01AB15

	введения		
Мелоксикам	Таблетки; суспензия для приема внутрь; раствор для внутримышечного введения	Оксикамы	M01AC06
Мелоксикам	Гель для наружного применения	Нестероидные противовоспалительные препараты для местного применения	M02AA
Мелоксикам+Хондроитина сульфат	Крем для наружного применения	Нестероидные противовоспалительные препараты для местного применения	M02AA
Мелоксикам+Перца стручкового плодов настойка	Крем для наружного применения	Другие препараты для местного применения при мышечных и суставных болях	M02AX
Теноксикам	Таблетки; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	Оксикамы	M01AC02
Теноксикам	Гель для наружного применения	Оксикамы	M01AC02
Лорноксикам	Таблетки; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	Оксикамы	M01AC05
Ибупрофен**	Таблетки	Производные пропионовой кислоты	M01AE01

Ибупрофен**	Крем, гель для наружного применения	Нестероидные противовоспалительные препараты для местного применения	M02AA13
Напроксен	Таблетки	Производные пропионовой кислоты	M01AE02
Кетопрофен**	Таблетки, капсулы, раствор для внутримышечного и внутривенного введения	Производные пропионовой кислоты	M01AE03
Кетопрофен	Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь; гранулы	Производные пропионовой кислоты; НПВП	M01AE03
Кетопрофен	Крем, гель для наружного применения	Нестероидные противовоспалительные препараты для местного применения	M02AA10
Флурбипрофен	Таблетки	Производные пропионовой кислоты	M01AE09
Декскетопрофен	Таблетки	Производные пропионовой кислоты	M01AE17
Декскетопрофен **	Раствор для внутримышечного и внутривенного введения	Производные пропионовой кислоты	M01AE17
Целекоксиб	Капсулы	Коксибы	M01AH01
Эторикоксиб	Таблетки	Коксибы	M01AH05
Нимесулид	Таблетки; гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь	Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты	M01AX17
Нимесулид	Гель для наружного	Нестероидные	M02AA26

	применения	противовоспалительные препараты для местного применения	

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *НПВП занимают центральное место в фармакотерапии боли при ОА любой локализации, обладая хорошим анальгетическим потенциалом [207]. Однако в рутинной клинической практике назначение НПВП сопряжено с рядом сложностей, в частности с отсутствием мониторинга НР и учета сопутствующих состояний, неоправданно длительными курсами лечения, одновременным назначением пациенту нескольких препаратов этой группы, что приводит к значимому увеличению риска осложнений без увеличения эффективности. При лечении пациентов с ОА целесообразно ограничивать прием НПВП не только в плане дозировки, но и продолжительности приема. Важно знать, что:*

- *эффективность большинства как селективных (сНПВП) (M01AH01, M01AH05), так и неселективных НПВП (нНПВП) (M01AB05, M01AB16, M01AB08, M01AB15, M01AC06, M01AC02, M01AC05, M01AE01, M01AE02, M01AE03, M01AE09, M01AE17, M01AX17) сопоставима и зависит от дозы, а таже индивидуальной реакции пациентов на конкретный препарат.*

- *Применение инъекционных форм НПВП, а также быстрорастворимых препаратов для приема внутрь может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта по сравнению с пероральным приемом.*

- *Основными факторами риска развития НР со стороны ЖКТ являются возраст >65 лет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также кровотечение из верхних отделов ЖКТ в анамнезе, сопутствующий прием антитромботических средств [206].*

- *Основными факторами риска развития НР со стороны ССС являются кардиоваскулярные заболевания (ИБС, ГБ, ХСН и др.), а также высокий кардиоваскулярный риск [209].*

- *Необходим дифференцированный подход к выбору НПВП в зависимости от наличия у пациента сопутствующих заболеваний;*

- *Пациентам с высоким риском развития НР со стороны ЖКТ рекомендуется использовать НПВП, механизм которых связан с преимущественным ингибированием ЦОГ-2 [210].*

- При наличии факторов риска развития НПВП-гастропатии и/или энтеропатии возможно назначать нНПВП с ингибиторами протонного насоса (A02BC) и/или ребамипид (A02BX14) [210].

*- При наличии сердечно-сосудистых заболеваний НПВП применяются в минимальной эффективной дозе на короткие сроки. НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы свойственны всем препаратам НПВП. Риск их развития зависит от индивидуальных характеристик препарата и используемой дозы, но не от селективности в отношении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Противопоказанием для назначения любых НПВП является очень высокий риск кардиоваскулярных осложнений, прием двойной/тройной антикоагулянтной терапии. При умеренном/высоком риске кардиоваскулярных осложнений рекомендуется кратковременное использование производных пропионовой кислоты (напроксен (M01AE02), ибупрофен** (M02AA13), целекоксиб (M01AH01), производные уксусной кислоты и родственные соединения (ацеклофенак (M01AB16), оксикамы (лорноксикам (M01AC05) и теносикам (M01AC02) [60,206,209,211].*

- Прием любых НПВП может спровоцировать развитие острой почечной недостаточности, особенно в первый месяц лечения. Этот риск снижен у пациентов с нормальной функцией почек. НПВП могут вызывать и другие ренальные осложнения, такие как мембранозная нефропатия, интерстициальный нефрит с нефротическим синдромом, острый папиллярный некроз, развитие и прогрессирование хронической болезни почек, особенно у пациентов с СД 2-го типа или с гипертонической болезнью. В связи с этим важно измерять скорость клубочковой фильтрации у пациентов, которым планируется назначение препарата из этой группы. Пациентам со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин прием НПВП не рекомендован.

- При назначении НПВП следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Не рекомендован одновременный прием НПВП из различных групп, так как при этом значимо повышается риск развития НР.

- Принимать решение об изменении НПВП-терапии необходимо через 5-7 дней от начала лечения препаратами этой группы [209].

- При использовании НПВП целесообразно мониторировать состояние желудочно-кишечного тракта, функцию печени и почек, артериальное давление [206,212].

- Не рекомендуется одновременное использование двух и более разных препаратов из группы НПВП, так как это увеличивает риск развития НЯ [206].

- Парацетамол** (N02BE01) условно рекомендуется использовать короткими курсами при генерализованном ОА при слабых болях в суставах или при наличии противопоказаний к применению НПВП [13,100,132,192,213–222]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *парацетомол** не должен назначаться длительно при ОА, может использоваться короткими курсами при слабых болях в суставах или при наличии противопоказаний к применению НПВП в дозе менее 3 г/сутки. Результаты последних метаанализов свидетельствуют об его невысокой эффективности при ОА [214,219].*

*Согласно этим исследованиям, парацетомол** не является действенным для большинства пациентов с ОА различных локализаций [98]. В рекомендациях OARSI (2019 г.) [101] при генерализованном ОА препарат не назначается, в связи с низкой эффективностью и риском развития НР.*

*В терапевтических дозах побочные эффекты парацетомола** редки и ограничиваются, главным образом, возможными аллергическими кожными реакциями [223]. Однако высокие дозы и длительный приём препарата могут привести к осложнениям со стороны ЖКТ (в том числе тяжелой гепатотоксичности) [218,224–226], почек [226] и ССС [215,227,228]. Препарат не следует назначать больным с поражениями печени и хроническим алкоголизмом.*

- Трамадол** (N02AX02, фармако-терапевтическая группа ГРЛС: анальгетики; опиоиды; другие опиоиды) условно рекомендуется использовать короткими курсами при генерализованном ОА для контроля сильной боли, резистентной к предшествующей консервативной терапии, или при наличии медицинских противопоказаний к ее проведению [98,100,229–232].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: *трамадол** рекомендовано применять для купирования сильной боли в течение короткого периода времени при неэффективности НПВП и парацетамола**, а также невозможности назначения оптимальных доз этих лекарственных средств. Отсутствие прямого ульцерогенного и протромботического влияния трамадола** делает возможным его назначение у больных с высоким ЖКТ и кардиоваскулярным риском.*

В первые дни приема рекомендована доза 50 мг в день с последующим увеличением при необходимости до 200-300 мг в сутки. Препарат оказывает дозозависимое анальгетическое действие при ОА, так максимальное обезболивающее действие отмечено при его приеме в дозе 300 мг. Однако с увеличением дозы наблюдается нарастание рисков развития НР, особенно со стороны ЖКТ и центральной нервной системы (тошнота,

*запоры, нарушения сна, головокружение, возможность развития привыкания и т.д.). Существуют также опасения относительно использования трамадола** при ОА из-за повышенного уровня смертности, венозной тромбоэмболии и переломов бедра по сравнению с обычно назначаемыми НПВП [233,234]. Интоксикация трамадолом**, хотя и является редким явлением, может сопровождаться серьезными побочными эффектами, включая нарушения сознания (до 30%), судороги (около 15%), возбуждение (до 10%) и угнетение дыхания (до 5%) [235,236]. Также при применении трамадола** возможен риск развития серотонинового синдрома, связанного с избыточной серотонинергической активностью в ЦНС [237].*

- Дулоксетин (N06AX21, фармако-терапевтическая группа ГРЛС: психоаналептики; антидепрессанты; другие антидепрессанты) условно рекомендуется для контроля хронической боли при генерализованном ОА, при неэффективности предшествующей консервативной терапии и при наличии признаков центральной сенситизации, невропатической боли и/или депрессии [98,100,101,232,238–245].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *дулоксетин относится к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, способствует также слабому подавлению захвата дофамина. Препарат рассматривается как альтернативный метод терапии у пациентов с признаками центральной сенситизации, депрессии и распространенной/хронической боли.*

Результаты последних метаанализов демонстрируют неоднозначные результаты в отношении эффективности дулоксетина при ОА [238,239,244]. Анализ краткосрочного применения препарата (до 2 недель) выявляет отсутствие значимого анальгетического эффекта, в то время как более длительные курсы терапии (от 6 недель до года) демонстрируют статистически значимое, хотя и клинически невыраженное улучшение [238]. Большинство исследований, изучающих эффективность дулоксетина, были проведены при ОА коленного сустава, данные о его применении при поражении тазобедренного сустава, хронической боли в нижней части спины носят ограниченный характер. В связи с этим, в рекомендациях OARSI (2019) дулоксетин не включен в перечень рекомендуемых препаратов для лечения генерализованного ОА [101]. В то же время, АКР (2019) признает, что, несмотря на преобладание данных при поражении коленных суставов, потенциальный эффект дулоксетина может быть аналогичным при ОА тазобедренных суставов и суставов кистей [98]. При терапии дулоксетином наблюдается

высокий риск возникновения НР, таких как тошнота, запор, гипергидроз, кашель, миалгия, артралгия, тахикардия, сухость во рту и пр. Это обуславливает необходимость тщательного мониторинга со стороны медицинского персонала и осторожного увеличения дозы препарата, начиная с минимальной – 30 мг в сутки [238].

- Противоэпилептические препараты (прегабалин** (N02BF02, фармако-терапевтическая группа ГРЛС: анальгетики; другие анальгетики и антипиретики), габапентин (N03AX12, фармако-терапевтическая группа ГРЛС: противоэпилептические препараты; другие противоэпилептические препараты) условно рекомендуется для контроля хронической боли при генерализованном ОА, при неэффективности предшествующей консервативной терапии и при наличии признаков центральной сенситизации и нейропатической боли [246–249].

Уровень убедительности рекомендации- В (уровень достоверности доказательст - 2)

Комментарии: *прегабалин** или габапентин может быть рекомендован пациентам с генерализованным ОА, при наличиии невропатической боли и/или центральной сенситизации, резистентной к предшествующей консервативной терапии. В ряде работ было показано, что включение одного из этих препаратов в комплексную терапию у пациентов с ОА коленных суставов и суставов кистей приводило не только к снижению интенсивности боли, но и улучшению их функционального состояния [250–252].*

*Следует начинать терапию с минимальных доз (прегабалин** – 75 мг, габапентин – 300 мг), постепенно титруя дозу до развития обезболивающего эффекта (максимальные дозы в РКИ для прегабалина** – 600 мг, габапентин – 1800 мг) [368–371]. Назначение препарата, титрование дозы и длительность приема должен определять врач-невролог.*

*При применении прегабалина** и габапентина возможно развитие различных НР, включая головокружение, сонливость, периферические отеки и тошноту. Учитывая также потенциальную возможность возникновения суицидального поведения и летальных исходов[253–256], требуется строгий медицинский контроль за пациентами, принимающими данные препараты.*

3.1.3 Внутрисуставные инъекции

- В случаях наличия синовита при генерализованном ОА, который не купируются другими методами консервативной терапии, рекомендуется внутрисуставное введение глюкокортикоидов [102, 104, 105, 354], но не чаще 2-3 раз в год в один сустав.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *внутрисуставное введение ГК рекомендованы при наличии синовита и отсутствии ответа на предшествующую терапию при ОА коленных суставов большинством руководств по лечению этого заболевания [98,100,101,232]. При ОА суставов кистей или тазобедренных суставов локальное применение ГК условно рекомендовано [132,232]. Данные разногласия связаны с тем, что имеется ограниченное количество публикаций по эффективности и безопасности внутрисуставных введений ГК при этих локализациях заболевания [257].*

ГК обладает большей эффективностью по сравнению с плацебо, однако их действие в основном кратковременно, и наибольшая их эффективность отмечена через 1–2 нед. после инъекции [258].

В настоящее время доступны следующие ГК для внутрисуставного применения: триамцинолон (40 мг/мл) (H02AB08, фармакотерапевтическая группа ГРЛС: кортикостероиды системного действия; глюкокортикоиды), бетаметазон (0,25 – 2 мл) (H02AB, Глюкокортикоиды) и гидрокортизона ацетат+лидокаин (25 мг+5 мг/мл) (H02AB09, Глюкокортикоиды).

Не следует выполнять более 2-3 инъекций в год в один и тот же сустав в связи с риском развития остеонекроза [259] и уменьшения объема хрящевой ткани [260,261] Проведение данных инъекций показано под визуальным контролем (УЗИ), что повышает терапевтическую эффективность и снижает риск развития НР.

- Внутрисуставное введение средств для замещения синовиальной жидкости*** (протезов синовиальной жидкости) на основе гиалуроновой кислоты условно рекомендуется при генерализованном ОА в наиболее пораженный крупный сустав для контроля боли, резистентной к предшествующей консервативной терапии или при наличии медицинских противопоказаний к ее проведению [262–269].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *внутрисуставное применение производных гиалуроната натрия показано при неэффективности предыдущих методов лечения и отсутствии синовита («сухой» сустав). Целесообразно введение этих лекарственных препаратов под ультразвуковой навигацией или, по крайней мере, проведение данного исследования перед этой процедурой [270,271].*

Препараты на основе гиалуроната при ОА коленных или тазобедренных суставов способствуют уменьшению боли, улучшению функции сустава и качества жизни пациента [264,272,273].

Максимальный клинический эффект достигается в среднем через 8 недель после их применения, после чего к 6 месяцам наблюдается постепенное снижение терапевтической эффективности [273].

Существует ограниченное количество работ, подтверждающих эффективность этих средст при ОА суставов кистей (1 ЗПС) [274–277], и нет доказательств при поражении первого плюснефалангового сустава [278].

Использование производных гиалуроната имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с НПВП и может быть альтернативой последним при лечении ОА коленных и/или тазобедренных суставов, особенно у пациентов, имеющим противопоказания к ним, а также у лиц с высокой коморбидностью. Накапливаются данные, свидетельствующие о преимуществе высокомолекулярных гиалуроновых кислот над низкомолекулярными [265,268], также отмечено, что повторные внутрисуставные введения этих препаратов не только эффективны, но и безопасны [213,266,267].

Тем не менее, нельзя не отметить те факторы, которые могут снижать эффективность терапии – это высокий ИМТ, продвинутая рентгенологическая стадия, неправильная методика выполнения в/с инъекций, введение препарата не по показаниям (не в «сухой» сустав) и др [272,279].

- Внутрисуставное введение обогащенной тромбоцитами плазмы условно не рекомендуется при генерализованном ОА [98,100,101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *нестандартизированные методы приготовления обогащенной тромбоцитами плазмы, наряду с вариабельностью дозирования и частоты инъекций, а также непостоянством состава, затрудняют объективную оценку эффективности данного метода лечения [280]. В связи с этим требуется проведение дальнейших исследований для уточнения их симптоматического и структурного воздействия.*

Вместе с тем, данный метод лечения может быть условно рекомендован пациентам с ОА коленных и/или тазобедренных суставов, у которых не достигнут адекватный контроль боли при помощи предшествующей консервативной терапии, при наличии противопоказаний к ее проведению и по инициативе пациента. Введение этих препаратов целесообразно под ультразвуковой навигацией или, по крайней мере, необходимо проводить данное исследование перед выполнением процедуры [270,271].

Согласно имеющимся данным, внутрисуставные введения обогащенной тромбоцитами плазмы способствуют уменьшению боли в течение шести- двенадцати месяцев и

улучшению функции сустава при ОА коленных и тазобедренных суставов [272,281–287]. Также отмечено, что повторные внутрисуставные введения этих препаратов не только эффективны, но и безопасны при ОА коленных суставов [288]. Имеются единичные работы, показавших эффективность данного метода лечения при ОА 1 ЗПС [289]*фасеточных суставов поясничного отдела позвоночника и крестцово-подвздошных суставов[290–295].*

Профиль безопасности данной терапии сопоставим с плацебо. Наиболее частой НР является кратковременное (в течение 1-3 дней) усиление боли [296–298], которое, как правило, разрешается самостоятельно или после приема парацетамола.

*Необходимо помнить, что рекомендуется прекратить прием всех НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту**, за четыре-пять периодов полувыведения (в частности, ацетилсалициловую кислоту** за неделю) до проведения инъекции. От приема этих лекарственных средств следует также воздержаться и после процедуры, в течение четырех-восьми недель, что соответствует периоду максимальной эффективности биопрепарата. После введения обогащенной тромбоцитами плазмы необходимо ограничить нагрузки на сустав в течение 2-7 дней (длительность ограничений определяется индивидуально лечащим врачом, исходя из клинической ситуации и потребностей пациента) [290].*

- Внутрисуставное введение аутологичной стромально-васкулярной фракции в полость сустава и/или аутоклеток красного костного мозга при генерализованном ОА условно не рекомендуется [98,100,101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *нестандартизированные методы приготовления аутологичной стромально-васкулярной фракции и/или аутоклеток красного костного мозга, значительная гетерогенность в источнике клеток (аллогенные или аутологичные) и типе, наряду с вариабельностью дозирования и частоты инъекций, а также непостоянством состава, затрудняют объективную оценку эффективности данного метода лечения. В связи с этим, требуется проведение дальнейших исследований для уточнения их симптоматического и структурного воздействия.*

Вместе с тем, данный метод лечения может быть условно рекомендован пациентам с ОА коленных и/или тазобедренных суставов, у которых не достигнут адекватный контроль боли при помощи предшествующей консервативной терапии, при наличии противопоказаний к ее проведению и по инициативе пациента [290,299–306].

Введение этих средств целесообразно под ультразвуковой навигацией или, по крайней мере, необходимо проводить данное исследование перед выполнением процедуры. На сегодняшний день имеются единичные работы, показавшие эффективность данного метода лечения при ОА 1 ЗПС [289] и *фасеточных суставов поясничного отдела позвоночника [307]. Профиль безопасности данной терапии характеризуется как хороший [272]. Процедура забора материала может сопровождаться такими НР, как боль и образование гематом в области пункции. Редко, при липоаспирации, могут возникать незначительные косметические дефекты. С целью минимизации риска развития данных осложнений, необходимо строгое соблюдение правил выполнения техники аспирации [308].*

3.2 Хирургическое лечение

- При неэффективности предшествующей терапии, прогрессировании боли, наличии деформаций, приводящих к значительному нарушению функций сустава и снижению качества жизни всем пациентам с генерализованным ОА рекомендован прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный для решения вопроса о возможности и целесообразности проведения оперативного вмешательства на суставах [50, 51, 100, 132, 309–313].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *хирургические методы лечения показаны при неэффективности предыдущего лечения у пациентов с сохраняющейся выраженной симптоматикой. В настоящее время наиболее эффективными методами хирургического лечения ОА являются корригирующие околосуставные остеотомии и частичное/тотальное эндопротезирование (артропластика) при ОА коленных и тазобедренных суставов; трапецэктомия — при ОА I ЗПС, артродез/артропластика — при ОА межфаланговых суставов и артродез — при ОА I ПлФС.*

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

- Всем пациентам с ОА рекомендовано обучение принципам управления заболеванием, которые должны начинаться сразу после постановки диагноза и сопровождать лечение на всем его протяжении [50–52, 60, 98–102, 132, 208,314–320].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *обучение пациентов - обязательный компонент всех терапевтических интервенций при ОА любых локализаций, в том числе при генерализованном ОА, проводится с учетом индивидуальных особенностей пациента и включает информацию о заболевании, рекомендации по изменению образа жизни, снижению массы тела и необходимости выполнения физических упражнений. Основной целью программ обучения является повышение эффективности проводимой терапии путем активного вовлечения пациента в лечебный процесс. Данные программы оказывают положительное влияние на симптомы заболевания, улучшают функцию суставов и позвоночника, качество жизни, приверженность лечению. Обучающие программы должны быть организованы на постоянной основе.*

- Пациентам с ОА настоятельно рекомендуется снижение веса при наличии избыточной массы тела или ожирения [50,51,60,98–102,314,315,317,321–327].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *коррекция массы тела должна обязательно входить в комплексную программу лечения ОА, т.к. снижение веса, особенно в сочетании с ЛФК, приводит к уменьшению боли, улучшению функционального состояния коленных и тазобедренных суставов, позитивно влияет на структурные изменения в хрящевой ткани.*

Пациентам с избыточным весом (индекс массы тела более 25 кг/м^2) рекомендуется уменьшение массы тела минимум на 5-7,5% от первоначальных цифр. Большая потеря веса приведет к увеличению пользы. Недавние исследования убедительно продемонстрировали, что снижение веса на 1% уменьшает риски тотального эндопротезирования коленного сустава на 2% [328]

В случае ОА суставов кистей снижение веса на 5% в длительном проспективном наблюдении не привело к значимому уменьшению риска развития и купирования боли в кистях [329].

Имеются данные о том, что ожирение увеличивает риск симптоматического ОА 1 ПлФС и, напротив, потеря веса может уменьшить интенсивность боли и проявления синовита (уровень достоверности доказательств – 3) [36,330,331].

Программа по снижению веса должна быть разработана с учетом потребностей конкретного человека. Четкие цели и пути их достижения должны опираться на его социальную поддержку, индивидуальные особенности питания, контроль размеров порций, ограничение потребления жиров и сахара, регулирование времени приема пищи и работу с поведенческими триггерами, такими как стресс или плохой сон.

В целом речь идет не о жестких диетических ограничениях, которые трудно реализовать на долгосрочной основе, а о постепенном формировании стиля питания, отвечающего актуальным терапевтическим целям. Резкие, нефизиологические ограничения в питании и голодание противопоказаны.

- Рекомендуется назначать биологически активные добавки, в том числе фармаконутрицевтики к пище в качестве дополнительной терапевтической опции у пациентов с ОА [332–342].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *появляется все больше доказательств того, что биологически активные добавки (БАД), в том числе фармаконутрицевтики, содержащие действующие вещества, такие как: пероральные коллагены, метилсульфонилметан, витамин Д, босвеллиевые кислоты, левокарнитин, шиповника плодов экстракт и др. - приводят к уменьшению боли, улучшению функциональной активности пациента с ОА. Пациентам рекомендовано назначать БАД, имеющие доказательную базу.*

- Пациентам с ОА рекомендуется регулярное выполнение программ физических упражнений, которые способствуют снижению боли и улучшению функциональной активности суставов [52, 98, 100, 101, 208, 315, 317, 343–356].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *большую роль в терапии играет двигательная реабилитация, которая показана всем пациентам с ОА и расценивается как наиболее эффективный способ лечения. Различные виды упражнений: для укрепления мышц, на растяжку, увеличение гибкости и мобильности, с сопротивлением, нейромышечные и аэробные - позволяют уменьшить интенсивность боли, улучшить функцию и качество жизни пациентов с различными стадиями заболевания любой локализации. В настоящее время нет убедительных данных о преимуществе какого-либо метода лечебной физкультуры или комплекса упражнений. Основное значение имеет регулярность их выполнения, которые должны применяться на протяжении минимум 8 недель, при этом объем тренировок должен постоянно увеличиваться. Не следует делать упражнения, преодолевая боль, необходимо выполнять их без статических нагрузок - лежа, сидя или в бассейне. Способ выполнения упражнений (например, индивидуальные или групповые занятия, контролируемые или неконтролируемые, очные или с использованием цифровых технологий, на суше или в воде) и выбор физической активности должны основываться на мобильности пациента и его индивидуальных особенностях, а также на доступности услуг и предпочтениях пациента [357]. Противопоказания и меры предосторожности*

определяются наличием осложнений ОА и сопутствующих заболеваний. Для повышения качества лечения целесообразна консультация специалиста по физической реабилитации (кинезиоспециалиста)/ инструктора-методиста по ЛФК. Показано также использование новых телемедицинских технологий, которые могут повысить приверженность терапии, контролировать качество выполнения упражнений и соблюдение рекомендаций, а как следствие – повысить эффективность немедикаментозного лечения [358]. Также всем пациентам с генерализованным ОА показана ходьба, которая значимо улучшает клинические проявления ОА [359–362].

- Пациентам с генерализованным ОА рекомендовано ортезирование при отсутствии противопоказаний [98–102, 132, 363–373].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *ортезы (брейсы) способствуют снижению боли, повышению функциональной активности (увеличению длины шага, скорости ходьбы) и качества жизни пациентов при ОА коленных суставов.*

Фиксация сустава за счет моделируемых боковых ребер жесткости и шарниров позволяет скорректировать измененную ось конечности, разгрузить внутренние или наружные отделы коленного сустава и при помощи стабилизаторов центрировать движение надколенника относительно мыщелков бедренной кости. При поражении медиального отдела коленного сустава, наличии варусной деформации, могут применяться ортезы, разгружающие медиальные отделы сустава. При наличии вальгусной деформации – ортезы, разгружающие латеральные отделы сустава (доказательства при этом виде деформации имеются только в краткосрочном периоде наблюдения).

Лицам с признаками нестабильности коленных суставов также показано использование ортезов с полу- или жесткой фиксацией.

Для уменьшения боли в 1-ых ЗПС при ОА показано длительное ношение ортезов. Длинные жесткие ортезы эффективны для снижения интенсивности боли, в то время как короткие жесткие улучшают функциональную активность в этом суставе [366].

Ношение корсетов, бандажей, поясов и других специальных приспособлений не рекомендуются пациентам с ОА фасеточных суставов, но показаны тем, у кого есть определенные ортопедические проблемы, требующие коррекции.

Имеются единичные исследования, изучающие эффективность ортезов при ОА тазобедренных суставов, продемонстрировавшие анальгетический эффект (снижение боли при ходьбе и в ночные часы), улучшение биомеханики походки (увеличение длины шага

и скорости ходьбы) и увеличение объема движений таза в сагиттальной плоскости [364,374].

В работах, изучающих эффективность ортезов при ОА 1-х ПлФС, продемонстрировано уменьшение боли и улучшение функции в этом суставе [375–377].

Несмотря на доказанную эффективность ортезов (брейсов) при ОА, наблюдается низкая комплаентность пациентов к этому методу лечения. Основными причинами не частого использования ортезов, особенно при ОА тазобедренных суставов, являются: их стоимость, вес, жесткость, ограничение свободы движений и эстетический фактор.

- Пациентам с генерализованным ОА рекомендовано использование вспомогательных средств для ходьбы и ношение обуви с амортизирующей подошвой [98, 100–102, 208, 373–375, 378–381].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *пациентам с генерализованным ОА рекомендовано носить удобную обувь с амортизирующими свойствами. Для разгрузки коленных и/или тазобедренных суставов при продвинутых стадиях ОА рекомендуется хождение с тростью в руке (противоположной пораженной нижней конечности), использование костылей или других вспомогательных приспособлений. Важно, чтобы трость была подходящей высоты и легкой для пациента. Рекомендуется проконсультироваться с врачом по медицинской реабилитации, не только для правильного выбора трости или костылей, но и обучения правильному их использованию. Также при необходимости пациентам рекомендовано использовать:*

- устройства для облегчения одевания (необходимо при выраженном ОА суставов кистей, в том числе эрозивной форме): специальные пуговицы, застежки, приспособления для надевания обуви.

- Средства для перемещения по дому: ручки для поддержки, подъемники для ступеней, специальные (высокие) кресла и стулья и др.

- Средства для санитарной гигиены: регулируемые душевые кресла, специальные сиденья для туалета и др.

Имеются доказательства, что индивидуальные супинаторы с приподнятым на 5–10° латеральным или медиальным краем (в зависимости от оси нижней конечности), обеспечивающие хорошую амортизацию и поддержку свода стопы, способствуют улучшению биомеханики движения, функциональных результатов и снижению болевых ощущений в суставах нижних конечностей [382].

- Всем пациентам с генерализованным ОА при отсутствии противопоказаний рекомендованы физиотерапевтические методы лечения [36,98,100,102,208,383–413].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *физиотерапевтические методы терапии назначает врач физической и реабилитационной медицины, или врач-физиотерапевт. Включение физиотерапевтического лечения в комплексную программу медицинской реабилитации пациентов с ОА способствует уменьшению боли в суставах и позвоночнике, улучшению функционального статуса, двигательной активности и локомоторных показателей. Выбор конкретной физиотерапевтической методики зависит от клинической симптоматики заболевания, наличия коморбидной патологии и доступности того или иного метода, а также основывается на потребностях пациента.*

Физиотерапевтические методы остаются распространенным способом лечения ОА различных локализаций в нашей стране и предлагается в качестве стратегии самоконтроля боли/дополнения к упражнениям, если пациент считает это полезным [52,101].

При ОА российскими экспертами рекомендовано назначение криотерапии локальной (особенно при наличии признаков воспаления в коленных суставах, мелких суставах кистей и стоп), возможно применение чрескожной электростимуляции нервов чрескожной короткоимпульсной электростимуляции (А17.30.006), воздействие ультразвуковое (ультрафонофорез лекарственный при заболеваниях суставов (А22.04.002.001), электрических полей ультравысокой частоты (ЭП УВЧ) (воздействие токами ультравысокой частоты при костной патологии (А17.03.006), синусоидальными модулированными токами (СМТ-терапия) и высокочастотными электромагнитными полями (индуктотермия). Можно применять сочетанно импульсные токи, фонофорез, магнитофорез лекарственных веществ, общую и локальную магнитотерапию. Рекомендован электрофорез лекарственных препаратов, электрофорез импульсными токами, электрофорез диадинамическими токами (ДЦТ-форез) с учетом индивидуальных особенностей пациентов. При проведении ультрафонофореза наружно используются локальные препараты, рекомендованные для лечения пациентов с ОА. При значимом усилении интенсивности боли после нескольких процедур того или иного метода физиотерапевтического лечения целесообразно отказаться от проведения данной терапии.

- Иглоукалывание обычно не рекомендуется для лечения генерализованного ОА [208, 354, 383, 414, 415].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *возможно назначить ограниченный по времени курс иглоукалывания в качестве дополнительного лечения в том случае, когда у пациента есть положительные ожидания от данной терапии.*

- Лечебное тейпирование рекомендуется как вспомогательный метод терапии при ОА [98, 100, 416, 417]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии*: лечебное тейпирование в последние годы становится одним из популярных методов лечения ОА коленных суставов, позвоночника и 1 запястно-пястных суставов, связанное с уменьшением интенсивности боли и улучшением функциональной активности. Однако в настоящее время нет убедительных доказательств эффективности этого метода.*

- Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) рекомендуется как вспомогательный метод лечения при генерализованном ОА [98, 101, 418, 419].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *КПТ учит пациентов использовать свои ресурсы для преодоления боли и жить полноценной жизнью. Она включает в себя обучение стратегиям снижения боли, данная терапия помогает перестроить негативные мысли и поведенческие паттерны, которые способствуют ее развитию, в результате чего боль занимает все меньше места в повседневной жизни пациента. Проводить данную терапию могут специалисты, прошедшие соответствующее обучение. Данные методы высокоэффективны и имеют доказательства в отношении снижения интенсивности боли в суставах и позвоночнике. Также КПТ показана пациентам с ОА, у которых есть сопутствующие проблемы со сном, депрессия, имеются психологические факторы, такие как боязнь движения и/или катастрофизация боли.*

- Всем пациентам с генерализованным ОА при отсутствии противопоказаний рекомендовано санаторно-курортное лечение (СКЛ) [420–426].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *пациентам с генерализованным ОА при отсутствии «обострения» заболевания показано СКЛ на грязевых и бальнеологических курортах с хлоридными натриевыми, кремнистыми термальными, сероводородными, радоновыми, йодо-бромными*

минеральными водами, что способствует уменьшению боли, улучшению функциональной активности и качества жизни.

- Массаж при заболеваниях позвоночника и/или мануальная терапия при заболеваниях позвоночника/суставов рекомендуются, как вспомогательный метод терапии при генерализованном ОА [52, 100, 389, 427–430].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *мануальная терапия и массаж могут рассматриваться как дополнительный и альтернативный вариант лечения у пациентов с ОА коленных, тазобедренных и фасеточных суставов. Эти методы способствуют уменьшению интенсивности боли, длительности скованности и улучшению функциональной активности в краткосрочном периоде наблюдений (до 9 недель) [431]. В настоящее время нет убедительных доказательств эффективности данной терапии в долгосрочной перспективе и при ОА других локализаций.*

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

5.1 Профилактика генерализованного ОА

Старение населения, неблагоприятные изменения образа жизни (избыточное питание, резкое снижение двигательной активности, хронический стресс и т. д.) и рост распространенности ожирения ведут к ежегодному увеличению количества пациентов с ОА.

В настоящее время нет разработанных методов первичной профилактики развития ОА. Основная цель профилактических мер - влиять на известные факторы риска, способствующие возникновению заболевания.

- Для снижения риска развития ОА рекомендовано поддержание нормальной массы тела (приведение индекса массы тела к нормальным значениям, не больше 25 кг/м^2) [432–436].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств– 2)

Комментарии: *исследования демонстрируют обратную зависимость между массой тела и риском развития ОА коленных суставов. Сокращение ИМТ на 2 единицы сопровождается снижением риска развития ОА коленных суставов на 50%.*

- Для снижения риска развития ОА рекомендовано контролировать сопутствующие заболевания: стремиться к поддержанию целевых уровней АД, нормализации сна, коррекции дислипидемии, гиперурикемии и гликемии [437–440].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств– 3)

Комментарии: *на сегодняшний день установлено, что многие сопутствующие заболевания и состояния увеличивают риск развития ОА. Это означает, что улучшение контроля над этими сопутствующими заболеваниями является ключевым фактором в снижении риска развития ОА.*

- Всем лицам, занимающимся различными видами спорта, особенно профессиональным спортсменам, рекомендовано профилактизировать развитие ОА за счет правильно разработанных программ упражнений, уменьшающих вероятность развития травм того или иного сустава, в том числе показано применение специальных устройств, защищающих суставы при нагрузках [441–449].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств– 2)

Комментарии: *специальные программы тренировок способствуют укреплению мышц, улучшению растяжки и баланса, а также снижают риск травм суставов различных локализаций, что в свою очередь предотвращает развитие ОА.*

- Коррекция нарушенной биомеханики оси конечности рекомендована для снижения рисков развития симптоматического ОА [373, 450–457].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств– 3)

Комментарии: *немногочисленные данные указывают на то, что коррекция оси нижних конечностей может снизить риск развития симптоматического ОА коленного и тазобедренного суставов, а коррекция вальгусной деформации стопы может предотвратить ОА в 1-ом ПлФС*

- Рекомендована тренировка четырехглавых мышц бедра, так как их слабость увеличивает риск развития ОА коленных суставов [13, 458–461].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств– 2)

Комментарии: *слабость четырехглавых мышц бедра связана с повышенным риском развития симптоматического ОА коленных суставов.*

- Для снижения риска развития ОА в профессиях, связанных с физическими нагрузками, рекомендуется избегать чрезмерных нагрузок на суставы, использовать средства индивидуальной защиты, освоить правильную технику работы и вести здоровый образ жизни [462–477].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *профессии, связанные с тяжелыми физическими нагрузками, увеличивают риск развития ОА коленных и тазобедренных суставов. В частности, показано, что длительное стояние на коленях, скалолазание, частые приседания и длительное положение стоя на ногах повышает вероятность развития ОА коленных суставов. Подъем по лестнице, перенос тяжестей, длительное стояние и бег, а также воздействие вибрации ассоциируется с увеличением риска развития ОА тазобедренных суставов. Профессиональная деятельность, связанная с вибрацией кисти, использованием "щипкового захвата" взаимосвязана с ОА суставов кистей.*

5.2 Диспансерное наблюдение пациентов

Учитывая высокую коморбидность, у пациентов с генерализованным ОА для оценки наличия и выраженности осложнений и сопутствующих заболеваний целесообразно проведение общего (клинического) анализа крови, общего (клинического) анализа мочи, анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, общего белка, холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ТГ, общего билирубина, общего кальция, неорганического фосфора в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы в крови) не реже 1 раза в год. Необходимо также всем пациентам с ОА проводить оценку расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) для определения функции почек, что важно для обеспечения безопасного применения НПВП и многих других лекарственных препаратов.

- ЭГДС рекомендовано проводить у пациентов с ОА для оценки безопасности проводимой терапии НПВП [206].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *при длительном приеме НПВП с целью исключения эрозивно-язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки всем больным рекомендовано проведение ЭГДС не реже, чем 1-2 раза в год.*

- Рекомендуется рассчитывать индивидуальную 10-летнюю вероятность основных патологических переломов (FRAX) (см. Приложение Г2. Шкала FRAX) у пациентов с ОА, имеющих факторы риска развития ОП [478–481].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии*: частое сочетание этих двух заболеваний требует пристального внимания специалистов на предмет скрининга ОП. Хроническая боль в спине является одним из симптомов остеопоротического повреждения костных структур позвоночника.*

- Рекомендуется направление на прием (осмотр, консультацию) врача-невролога первичный пациентов с невропатической болью и/или центральной сенситизацией [482].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *невропатическая боль и/или центральная сенситизация встречаются почти у трети пациентов с ОА [483–485]. Важно обращать внимание на "окраску" болевых ощущений: онемение, жжение, покалывание, чувство "мурашек", повышенная чувствительность к прикосновениям (аллодиния) и др. симптомы, не характерные для ноцицептивной боли, могут быть признаками этих состояний. Для выявления невропатической боли и/или центральной сенситизации врачи могут использовать специальные опросники, например, диагностический опросник невропатической боли - DN4 (см. Приложение Г8) или PainDETECT (см. Приложение Г9). Данные опросники с высокой точностью дают возможность выявить у пациентов с ОА наличие невропатической боли. При сумме баллов по опроснику DN4, равной или превышающей 4, или при 19 и более баллах по PainDETECT, необходим прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный. Специалист оценит неврологический статус пациента и примет решение о целесообразности дополнительного обследования и/или лечения.*

- Рекомендуется для оценки эффективности лечения при каждом посещении пациентом врача-специалиста, занимающего проблемой ОА, применять специальные шкалы, индексы для определения интенсивности боли и/или функциональной активности в анализируемом (наиболее болезненном) суставе и/или позвоночнике *[486–511]*.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *рутинно используют субъективные методы оценки боли с помощью шкал и/или индексов, которые заполняет сам пациент или с помощью медицинского персонала. В процессе оценки проводят идентификацию типа боли (ноцицептивная, невропатическая, ноципластическая), ее интенсивность (слабая, умеренная, сильная) и продолжительность (острая или хроническая); устанавливают локализацию и определяют эффективность лечения.*

Интенсивность боли оценивается по различным шкалам, наиболее часто используемая из них и рекомендуемая в реальной клинической практике - визуально-аналоговая шкала

(ВАШ), представляющая собой отрезок 10 см без градуировки и отражающая силу боли в миллиметрах от 0 до 100 мм (см. Приложение Г1. Визуальная аналоговая шкала). Также могут применяться числовая рейтинговая шкала, имеющая цифровую градуировку, соответствующую баллам от 0 до 10, или вербальная ранговая шкала (ВРШ), содержащая прилагательные и/или цифровые обозначения (0 – «нет боли» 1 - «слабая», 2 - «умеренная», 3 - «сильная», 4 - «очень сильная», 5 - «невыносимая») (см. Приложение Г1. Числовая рейтинговая шкала и Приложение Г1. Вербальная ранговая шкала). Формат шкал по ВАШ обладает большей чувствительностью по сравнению с другими форматами шкал.

Уменьшение интенсивности боли на 20% от первоначальных значений считается клинически значимым, на 50% по одной из этих шкал – выраженным. Под недостаточным ответом на проводимую терапию понимается сохранение боли в анализируемом суставе (наиболее болезненном) более 40 мм по ВАШ [60, 512].

Для оценки не только боли, но и функциональной активности и/или качества жизни и/или скованности часто также используются следующие индексы/шкалы:

- при ОА коленных суставов: WOMAC (см. Приложение Г3), KOOS (см. Приложение Г4);

- при ОА тазобедренных суставов: WOMAC (см. Приложение Г3), HOOS (см. Приложение Г5);

- при ОА суставов кистей: AUSCAN (см. Приложение Г6), FIHOA (см. Приложение Г7);

- при ОА суставов позвоночника: Освестри (см. Приложение Г8).

6. Организация оказания медицинской помощи

- Лечение пациентов с ОА рекомендуется проводить врачами-ревматологами или врачами-терапевтами, или врачами общей практики (семейными врачами), или врачами-травматологами-ортопедами, но при периодической консультативной поддержке врача-ревматолога, с привлечением других специалистов (врач по медицинской реабилитации, врач-кардиолог, врач-невролог, врач-эндокринолог и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента [513].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарии**: мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с ОА позволяет снизить влияние коморбидной патологии на течение заболевания, улучшить эффективность фармакотерапии и прогноз заболевания.*

Прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный показана при наличии синовита, неэффективности стандартной терапии, необходимости проведения локальной инъекционной терапии, а также для проведения дифференциальной диагностики.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

Форма - плановая; условия - стационар, дневной стационар:

- клинически значимое ухудшение основного заболевания, его осложнений и сопутствующей патологии;
- выраженный синовит или рецидивирующий/хронический синовит;
- интенсивная боль, не купируемая стандартной терапией или усиление боли на фоне лечения;
- проведение инвазивных вмешательств, направленных на лечение ОА;
- проведение реабилитационных мероприятий.

Показания к выписке пациента из медицинской организации определяются исходя из:

1) состояния пациента;
2) завершенности диагностического процесса;
3) выполнения инвазивного вмешательства;
4) достигнутого результата лечения. Достижение улучшения, снижение интенсивности боли по ВАШ или ЧРШ в наиболее болезненном суставе.

7. Постановка диагноза

Диагноз ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей, устанавливается на основании классификационных критериев АКР [32–34]. Диагноз ОА суставов позвоночника и 1-й ПлФС ставится на основе клинической и рентгенологической картины.

a. При генерализованном ОА необходимо указывать не менее 3-х групп суставов, вовлеченных в патологический процесс.

b. При формулировке диагноза необходимо указывать рентгенологическую стадию по Kellgren&Lawrence. Хотя тяжесть рентгенологических изменений не всегда коррелирует с выраженностью боли и функциональными нарушениями, рентгенологическая картина может быть полезна при проведении дифференциальной диагностики, оценки эффективности терапии, выявлении осложнений (например, развития остеонекроза) и формулировки показаний для эндопротезирования крупных суставов.

c. Следует вносить в диагноз осложнения ОА и сопутствующую патологию околосуставных мягких тканей (например, синовит, энтезит), наличие деформации.

d. При постановке диагноза следует указывать степень функциональных ограничений (функциолнальный класс), используя классификации и критерии, применяемые при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан

федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы (в соответствии с Приказом МЗ РФ № 585н от 27.08.2019).

7.1 Примеры формулировки клинических диагнозов

- М15.0 Остеоартрит генерализованный: с вовлечением суставов позвоночника, узелковая форма (узелки Гебердена, Бушара), двусторонний остеоартрит тазобедренных суставов 2 ст., двусторонний остеоартрит коленных суставов 3 ст. справа и 2 ст. слева. Синовит правого коленного сустава. Варусная деформация коленных суставов. Поперечное плоскостопие. ФК II.
- М15.0 Остеоартрит генерализованный: эрозивная форма, двусторонний остеоартрит коленных суставов 2ст, феморопателлярный остеоартрит. ФК III.

Осложнения: М87 Остеонекроз головки правой бедренной кости.

8. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

8.1 Коморбидность

Пациентам с ОА рекомендовано регулярно проводить оценку кардиоваскулярных факторов риска (возраст, индекс массы тела и/или окружность талии, статус курения, наличие отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям (у близких родственников мужского пола в возрасте <55 лет, женского <65 лет), артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия) и проводить коррекцию модифицирумых факторов в соответствие с российскими национальными рекомендациями [53, 54, 56].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *характер сопутствующих (коморбидных) заболеваний имеет важное значение для выбора тактики лечения пациентов с ОА с точки зрения как эффективности, так и безопасности терапии [55–57]*

9. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	При подозрении и ОА коленных суставов рекомендовано выполнять рентгенографию коленных суставов в переднезадней и боковой проекциях в положении стоя, для	Да/Нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
	исследования пателлофеморального сустава – в боковой проекции при сгибании - При подозрении и ОА тазобедренных суставов выполнена рентгенография таза - При подозрении и ОА мелких суставов ОА тазобедренных суставов выполнена рентгенография кистей	
2.	Проведено клиническое обследование с оценкой интенсивности боли по ВАШ или ЧРШ, или ВРШ в момент обращения и в динамике в наиболее болезненном суставе.	Да/Нет
4.	Проведено информирование пациента о его заболевании, даны рекомендации о целесообразности снижения веса, при наличии избыточной массы тела или ожирения.	Да/Нет
6.	Рекомендован комплекс упражнений (лечебной физкультуры), физиотерапевтические методы лечения.	Да/Нет
7.	Выполнен общий (клинический) анализ крови, если не выполнен за последний год.	Да/Нет
8.	Выполнен общий (клинический) анализ мочи, если не выполнен за последний год.	Да/Нет
9.	Выполнен расчет скорости клубочковой фильтрации при назначении НПВП.	Да/Нет
10.	Выполнен общий (клинический) анализ крови, общий (клинический) анализ мочи, анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня креатинина, глюкозы, мочевой кислоты в крови, определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ),аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови), анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический не реже 1 раза в год.	Да/Нет

Список литературы

1. Kraus V.B. The Genetics of Generalized Osteoarthritis (GOGO) study: study design and evaluation of osteoarthritis phenotypes / V.B. Kraus, J.M. Jordan, M. Doherty [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2007. – Vol. 15, № 2. – P. 120–127.
2. Nelson A.E. Differences in multijoint radiographic osteoarthritis phenotypes among African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis project / A.E. Nelson, J.B. Renner, T.A. Schwartz [et al.] // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol. 63, № 12. – P. 3843–3852.

3. Nelson A.E. Brief report: differences in multijoint symptomatic osteoarthritis phenotypes by race and sex: the Johnston County Osteoarthritis Project / A.E. Nelson, Y.M. Golightly, J.B. Renner [et al.] // Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 65, № 2. – P. 373–377.
4. Nelson A.E. "Generalized Osteoarthritis": A Systematic Review / A.E. Nelson, M.W. Smith, Y.M. Golightly, J.M. Jordan // Semin Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 43, № 6. – Article ID 713.
5. Moe R.H. Disease impact of hand OA compared with hip, knee and generalized disease in specialist rheumatology health care / R.H. Moe, M. Grotle, I. Kjeken [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2013. – Vol. 52, № 1. – P. 189–196.
6. Günther K.P. Prevalence of generalised osteoarthritis in patients with advanced hip and knee osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study / K.P. Günther, T. Stürmer, S. Sauerland [et al.] // Ann Rheum Dis. – 1998. – Vol. 57, № 12. – P. 717–723.
7. Min J.L. Association of the Frizzled-related protein gene with symptomatic osteoarthritis at multiple sites / J.L. Min, I. Meulenbelt, N. Riyazi [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, № 4. – P. 1077–1080.
8. Riyazi N. Risk factors in familial osteoarthritis: the GARP sibling study / N. Riyazi, F.R. Rosendaal, E. Slagboom [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2008. – Vol. 16, № 6. – P. 654–659.
9. Veronese N. Association of Osteoarthritis with Increased Risk of Cardiovascular Diseases in the Elderly: Findings from the Progetto Veneto Anziano Study Cohort / N. Veronese, C. Trevisan, M. De Rui [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2016. – Vol. 68, № 5. – P. 1136–1144.
10. Park J.H. Prevalence of symptomatic hip, knee, and spine osteoarthritis nationwide health survey analysis of an elderly Korean population / J.H. Park, J.Y. Hong, K. Han [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96, № 12. – Article ID e6372.
11. Rezuş E. From Pathogenesis to Therapy in Knee Osteoarthritis: Bench-to-Bedside / E. Rezuş, A. Burlui, A. Cardoneanu [et al.] // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, № 5. – Article ID 2697.
12. Yao Q. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets / Q. Yao, X. Wu, C. Tao [et al.] // Signal Transduct Target Ther. – 2023. – Vol. 8, № 1. – P. 1–31.
13. Алексеева Л.И. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение / Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 9–21.
14. Quicke J.G. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy / J.G. Quicke, P.G. Conaghan, N. Corp, G. Peat // Osteoarthritis Cartilage. – 2022. – Vol. 30, № 2. – P. 196–206.
15. Mukherjee A. The role of inflammatory mediators and matrix metalloproteinases (MMPs) in the progression of osteoarthritis / A. Mukherjee, B. Das // Biomater Biosyst. – 2024. – Vol. 13. – Article ID 100090.

16. Molnar V. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis / V. Molnar, V. Matišić, I. Kodvanj [et al.] // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, № 17. – Article ID 9208.
17. Nedunchezhiyan U. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis / U. Nedunchezhiyan, I. Varughese, A.R.J. Sun [et al.] // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – Article ID 907750.
18. Szala D. The Role of MicroRNAs in the Pathophysiology of Osteoarthritis / D. Szala, M. Kopańska, J. Trojniak [et al.] // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25, № 12. – Article ID 6352.
19. Wu Y. The Therapeutic Potential and Role of miRNA, lncRNA, and circRNA in Osteoarthritis / Y. Wu, X. Lu, B. Shen, Y. Zeng // Curr Gene Ther. – 2019. – Vol. 19, № 4. – P. 255–263.
20. Zhou F. Subchondral Trabecular Microstructure and Articular Cartilage Damage Variations Between Osteoarthritis and Osteoporotic Osteoarthritis: A Cross-sectional Cohort Study / F. Zhou, L. Chu, X. Liu [et al.] // Front Med. – 2021. – Vol. 8. – Article ID 617200.
21. Martel-Pelletier J. Magnetic resonance imaging assessments for knee segmentation and their use in combination with machine/deep learning as predictors of early osteoarthritis diagnosis and prognosis / J. Martel-Pelletier, P. Paiement, J.P. Pelletier // Ther Adv Musculoskelet Dis. – 2023. – Vol. 15. – Article ID 1759720X231165560.
22. Zeng N. Infrapatellar Fat Pad and Knee Osteoarthritis / N. Zeng, Z.P. Yan, X.Y. Chen, G.X. Ni // Aging Dis. – 2020. – Vol. 11, № 5. – P. 1317–1328.
23. Steinmetz J.D. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 / J.D. Steinmetz, G.T. Culbreth, L.M. Haile [et al.] // Lancet Rheumatol. – 2023. – Vol. 5, № 9. – P. e508–e522.
24. Балабанова Р.М. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. / Р.М. Балабанова, Т.В. Дубинина // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 11–17.
25. Галушко Е.А. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) / Е.А. Галушко, Т.Ю. Большакова, И.Б. Виноградова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2009. – Т. 47, № 1. – С. 11–17.
26. Kellgren J.H. Radiological assessment of osteo-arthrosis / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence // Ann Rheum Dis. – 1957. – Vol. 16, № 4. – P. 494–502.
27. Zhang W. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis / W. Zhang, M. Doherty, G. Peat [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69, № 3. – P. 483–489.

28. Zhang W. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT / W. Zhang, M. Doherty, B.F. Leeb [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2009. – Vol. 68, № 1. – P. 8–17.
29. Munteanu S.E. Characterisation of first metatarsophalangeal joint osteoarthritis using magnetic resonance imaging / S.E. Munteanu, M. Auhl, J.M. Tan [et al.] // Clin Rheumatol. – 2021. – Vol. 40, № 12. – P. 5067–5076.
30. Alkhalifah K.M. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Hallux Valgus in the General Population / K.M. Alkhalifah, M.M. Almotiri, A.E. Alharbi [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 7. – Article ID e42739.
31. Du R. Facet Joint Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment / R. Du, G. Xu, X. Bai, Z. Li // J Pain Res. – 2022. – Vol. 15. – P. 3689–3710.
32. Altman R. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee / R. Altman, E. Asch, D. Bloch [et al.] // Arthritis Rheum. – 1986. – Vol. 29, № 8. – P. 1039–1049.
33. Altman, R. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip / R. Altman, G. Alarcón, D. Appelrouth [et al.] // Arthritis Rheum. – 1991. – Vol. 34, № 5. – P. 505–514.
34. Altman, R. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand / R. Altman, G. Alarcón, D. Appelrouth [et al.] // Arthritis Rheum. – 1990. – Vol. 33, № 11. – P. 1601–1610.
35. Zammit G. V. Development of a diagnostic rule for identifying radiographic osteoarthritis in people with first metatarsophalangeal joint pain / G. V. Zammit, S. E. Munteanu, H. B. Menz // Osteoarthritis Cartilage. – 2011. – Vol. 19, № 8. – P. 939–945.
36. Arnold, J. B. International Foot and Ankle Osteoarthritis Consortium review and research agenda for diagnosis, epidemiology, burden, outcome assessment and treatment / J. B. Arnold, C. J. Bowen, L. S. Chapman [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2022. – Vol. 30, № 7. – P. 945–955.
37. Abramoff B. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options / B. Abramoff, F.E. Caldera // Med Clin North Am. – 2020. – Vol. 104, № 2. – P. 293–311.
38. Collins J.E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative / J.E. Collins, J.N. Katz, E.E. Dervan, E. Losina // Osteoarthritis Cartilage. – 2014. – Vol. 22, № 5. – P. 622–630.
39. Katz J.N. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review / J.N. Katz, K.R. Arant, R.F. Loeser // JAMA. – 2021. – Vol. 325, № 6. – P. 568–578.

40. Tuncay Duruöz M. Clinical aspects and outcomes in osteoarthritis / M. Tuncay Duruöz, N. Öz, D.E. Gürsoy, H. Hande Gezer // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2023. – Vol. 37, № 2. – Article ID 101855.
41. Abhishek A. Diagnosis and clinical presentation of osteoarthritis / A. Abhishek, M. Doherty // Rheum Dis Clin North Am. – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 45–66.
42. Parsons C. Concordance between clinical and radiographic evaluations of knee osteoarthritis / C. Parsons, N.R. Fuggle, M.H. Edwards [et al.] // Aging Clin Exp Res. – 2018. – Vol. 30, № 1. – P. 17–25.
43. Nelson A.E. Osteoarthritis year in review 2017: clinical / A.E. Nelson // Osteoarthritis Cartilage. – 2018. – Vol. 26, № 3. – P. 319–325.
44. Altman R.D. Osteoarthritis in the Elderly Population / R.D. Altman // In: Nakasato Y., Yung R. (eds) Geriatric Rheumatology. – New York, NY: Springer, 2011. – P. 187–196.
45. Bijlsma, J. W. J. Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice / J. W. J. Bijlsma, F. Berenbaum, F. P. J. G. Lafeber // Lancet. – 2011. – Vol. 377, № 9783. – P. 2115–2126.
46. Myers, S. L. Osteoarthritis and crystal-associated synovitis / S. L. Myers // Atlas of Osteoarthritis. – 4th ed. – Philadelphia: PCML, 2005. – P. 54–81.
47. Engh, G. A. The difficult knee: severe varus and valgus / G. A. Engh // Clin Orthop Relat Res. – 2003. – Vol. 416. – P. 58–63.
48. Каратеев, А. Е. Остеоартрит суставов позвоночника как причина хронической боли в нижней части спины / А. Е. Каратеев, О. С. Давыдов, Н. Н. Яхно [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57, № 0. – С. 1–16.
49. Ассоциация травматологов-ортопедов России. Вальгусное отклонение первого пальца стопы: клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – 2016. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/778_1 (дата обращения: 05.03.2025).
50. Ассоциация ревматологов России, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Общероссийская общественная организация Ассоциация реабилитологов России. Гонартроз: клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/868_1 (дата обращения: 05.03.2025).
51. Ассоциация ревматологов России, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Общероссийская общественная организация Ассоциация реабилитологов России. Коксартроз: клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/870_1 (дата обращения: 05.03.2025).
52. Межрегиональная общественная организация «Общество по изучению боли». Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины: клинические рекомендации

[Электронный ресурс]. – 2023. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/778_1 (дата обращения: 05.03.2025).

53. Boxer, M. C. Osteoarthritis involving the metatarsophalangeal joints and management of metatarsophalangeal joint pain via injection therapy / M. C. Boxer // Clin Podiatr Med Surg. – 1994. – Vol. 11, № 1. – P. 125–132.
54. Menz, H. B. Comparative Responsiveness of Outcome Measures for the Assessment of Pain and Function in Osteoarthritis of the First Metatarsophalangeal Joint / H. B. Menz, M. Auhl, J. M. Tan [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2020. – Vol. 72, № 5. – P. 679–684.
55. Kamps, A. Comorbidity in incident osteoarthritis cases and matched controls using electronic health record data / A. Kamps, J. Runhaar, M. A. J. de Ridder [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2023. – Vol. 25, № 1. – Article ID S13075-023-03086-8.
56. Мазуров, В. И. Мультиморбидность при остеоартрите и плейотропные эффекты симптоматических средств замедленного действия. Резолюция международного мультидисциплинарного совета экспертов / В. И. Мазуров, А. М. Лила, Л. И. Алексеева [и др.] // Современная ревматология. – 2023. – Т. 17, № 5. – С. 123–131.
57. Veronese, N. Association of Osteoarthritis With Increased Risk of Cardiovascular Diseases in the Elderly: Findings From the Progetto Veneto Anziano Study Cohort / N. Veronese, C. Trevisan, M. De Rui [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2016. – Vol. 68, № 5. – P. 1136–1144.
58. Таскина, Е. А. Клинико-инструментальная характеристика остеоартрита при гиперурикемии / Е. А. Таскина, А. М. Лила, Л. И. Алексеева [и др.] // Современная ревматология. – 2024. – Т. 18, № 5. – С. 81–89.
59. Таскина, Е. А. Взаимосвязь гиперхолестеринемии и остеоартрита (предварительные результаты) / Е. А. Таскина, Л. И. Алексеева, Н. Г. Кашеварова [и др.] // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 5. – С. 471–478.
60. Лила, А. М. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики) / А. М. Лила, Л. И. Алексеева, Е. А. Таскина [и др.] // Терапия. – 2023. – Т. 9, № 1 (63). – С. 7–22.
61. Babaei, M. Correlation between systemic markers of inflammation and local synovitis in knee osteoarthritis / M. Babaei, Y. Javadian, H. Narimani [et al.] // Caspian J Intern Med. – 2019. – Vol. 10, № 4. – P. 383.
62. Heidari, B. Knee osteoarthritis diagnosis, treatment and associated factors of progression: part II / B. Heidari // Caspian J Intern Med. – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 249–255.

63. Foster, Z. J. Polyarticular Joint Pain in Adults: Evaluation and Differential Diagnosis / Z. J. Foster, A. L. Day, J. Miller // Am Fam Physician. – 2023. – Vol. 107, № 1. – P. 42–51.
64. Esmonde-White, K. O. A. Raman Spectroscopy of Synovial Fluid as a Tool for Diagnosing Osteoarthritis / K. O. A. Esmonde-White, G. S. Mandair, F. Raaii [et al.] // J Biomed Opt. – 2009. – Vol. 14, № 3. – Article ID 034013.
65. Kim, S. Metabolite profiles of synovial fluid change with the radiographic severity of knee osteoarthritis / S. Kim, J. Hwang, J. Kim [et al.] // Joint Bone Spine. – 2017. – Vol. 84, № 5. – P. 605–610.
66. Mickiewicz, B. Metabolic analysis of knee synovial fluid as a potential diagnostic approach for osteoarthritis / B. Mickiewicz, J. J. Kelly, T. E. Ludwig [et al.] // J Orthop Res. – 2015. – Vol. 33, № 11. – P. 1631–1638.
67. Jokic, A. Laboratory testing of extravascular body fluids: National recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. Part II - Synovial fluid / A. Jokic, L. M. Kopcinovic, J. Culej [et al.] // Biochem Med (Zagreb). – 2020. – Vol. 30, № 3. – P. 1–14.
68. Martel-Pelletier, J. A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts / J. Martel-Pelletier, E. Maheu, J. P. Pelletier [et al.] // Aging Clin Exp Res. – 2019. – Vol. 31, № 1. – P. 19–30.
69. А.В. Смирнов. Атлас рентгенологической диагностики первичного остеоартроза. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. — 40 с.
70. Arden, N. Atlas of Osteoarthritis. Second edition / N. Arden, F. J. Blanco, O. Bruyère [et al.]. – London: Springer Healthcare Ltd., 2018. – 90 c.
71. Michael, J. W. P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee / J. W. P. Michael, K. U. Schlüter-Brust, P. Eysel // Dtsch Arztebl Int. – 2010. – Vol. 107, № 9. – P. 152–162.
72. Dieppe, P. Osteoarthritis. A. Clinical features / P. Dieppe // Primer on the Rheumatic Diseases. – 13th Edition. – Ed. J. H. Klippel [et al.]. – 2008. – P. 224–228.
73. Weber, M. A. Modern Radiological Imaging of Osteoarthritis of The Hip Joint With Consideration of Predisposing Conditions / M. A. Weber, C. Merle, C. Rehnitz [et al.] // RoFo. – 2016. – Vol. 188, № 7. – P. 635–651
74. Смирнов, А. В. Рентгенологическая диагностика изменений в тазобедренном суставе при ревматических заболеваниях / А. В. Смирнов // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, № 8. – С. 442–446.

75. Haugen, I. K. 2023 EULAR classification criteria for hand osteoarthritis / I. K. Haugen, D. T. Felson, A. Abhishek [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2024. – Vol. 83, № 11. – P. 1428–1435.
76. Кудинский, Д. М. Комплексная клинико-лучевая диагностика эрозивного остеоартрита кистей: дис. канд. мед. наук: 3.1.27 – Ревматология, 3.1.25 – Лучевая диагностика / Д. М. Кудинский; ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой". – Москва, 2023. – 109 с.
77. Балабанова, Р. М. Остеоартрит суставов кисти: диагностика, патогенез, лечение / Р. М. Балабанова, С. А. Кудинский, Д. А. Лесников [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 73–77.
78. Кудинский, Д. М. Рентгенографическая диагностика эрозивного остеоартрита суставов кистей / Д. М. Кудинский, А. В. Смирнов, Л. И. Алексеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57, № 6. – С. 662–667.
79. Bowen, C. Natural History of Radiographic First Metatarsophalangeal Joint Osteoarthritis: A Nineteen-Year Population-Based Cohort Study / C. Bowen, L. Gates, P. McQueen [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2020. – Vol. 72, № 9. – P. 1224–1230.
80. Карданов, А. А. Оперативное лечение деформаций и заболеваний костей и суставов первого луча стопы: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.22 – Травматология и ортопедия / А. А. Карданов; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2009. – 222 с.
81. Маркс, В. О. Ортопедическая диагностика / В. О. Маркс (ред.) // Ортопедическая диагностика. – 1978. – С. 396–400.
82. Koes, B. W. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care / B. W. Koes, M. Van Tulder, C. W. C. Lin [et al.] // Eur Spine J. – 2010. – Vol. 19, № 12. – P. 2075–2094.
83. Oliveira, C. B. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview / C. B. Oliveira, C. G. Maher, R. Z. Pinto [et al.] // Eur Spine J. – 2018. – Vol. 27, № 11. – P. 2791–2803.
84. Кудинский, Д. М. Сравнение рентгенографии и магнитно-резонансной томографии при диагностике остеоартрита суставов кистей / Д. М. Кудинский, А. В. Смирнов, Л. И. Алексеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57, № 1. – С. 91–99.
85. Кудинский, Д. М. Дегенеративные и воспалительные изменения в суставах кистей при остеоартрите по данным магнитно-резонансной томографии / Д. М. Кудинский, С. А. Алексеев, Л. И. Алексеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, № 1. – С. 15–21.

86. Roemer F. W. Imaging in Osteoarthritis / F. W. Roemer, A. Guermazi, S. Demehri, W. Wirth, R. Kijowski // Osteoarthritis Cartilage. – 2022. – Vol. 30, № 7. – P. 913–934.
87. Sukerkar P. A. Imaging of Osteoarthritis of the Knee / P. A. Sukerkar, Z. Doyle // Radiol. Clin. North Am. – 2022. – Vol. 60, № 4. – P. 605–616.
88. Kim J. S. FDA/Arthritis Foundation osteoarthritis drug development workshop recap: Assessment of long-term benefit / J. S. Kim, S. Borges, D. J. Clauw [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. – 2022. – Vol. 56. – Article ID152070
89. Dell'Isola A. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature / A. Dell'Isola, R. Allan, S. L. Smith [et al.] // BMC Musculoskelet. Disord. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 1–12.
90. Mobasheri A. Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis / A. Mobasheri, S. Saarakkala, M. Finnilä [et al.] // F1000Res. – 2019. – Vol. 8.
91. Лила А. М. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита / А. М. Лила, Л. И. Алексеева, К. А. Телышев // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 4–8.
92. Nelson F. R. T. The Value of Phenotypes in Knee Osteoarthritis Research / F. R. T. Nelson // Open Orthop. J. – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 105–114.
93. Dell'Isola A. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative / A. Dell'Isola, M. Steultjens // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 1. – Article ID 0191045.
94. Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward / F. Berenbaum // Ann. Rheum. Dis. – 2018. – Vol. 78, № 1. – P. 3–5.
95. Martel-Pelletier J. Osteoarthritis / J. Martel-Pelletier, A. J. Barr, F. M. Cicuttini [et al.] // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2016. – Vol. 2.
96. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management: клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – NICE Guideline, No. 226. – London: NICE, 2022. – ISBN-13: 978-1-4731-4740-9. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK588843/ (дата обращения: 05.03.2025).
97. Rivero-Santana A. Treatment Preferences in Patients with Knee or Hip Osteoarthritis: An Overview / A. Rivero-Santana, L. Perestelo-Perez, J. Perez-Ramos [et al.] // In: Osteoarthritis - Diagnosis, Treatment and Surgery / Ed. by InTech. – InTech, 2012.
98. Kolasinski S. L. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee / S. L. Kolasinski, T. Neogi, M. C. Hochberg [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2020. – Vol. 72, № 2. – P. 220–233.

99. Brophy R. H. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition / R. H. Brophy, Y. A. Fillingham // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 2022. – Vol. 30, № 9. – P. E721–E729.

100. Bruyère O. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) / O. Bruyère, G. Honvo, N. Veronese [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. – 2019. – Vol. 49, № 3. – P. 337–350.

101. Bannuru R. R. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis / R. R. Bannuru, M. C. Osani, E. E. Vaysbrot [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2019. – Vol. 27, № 11. – P. 1578–1589.

102. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osteoarthritis: care and management [Электронный ресурс]. – NICE Clinical Guidelines, No. 177. – London: NICE, 2020. – ISBN-13: 978-1-4731-0426-6. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568417/ (дата обращения: 05.03.2025).

103. Sawitzke A. D. Personalized medicine for osteoarthritis: where are we now? / A. D. Sawitzke // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. – 2013. – Vol. 5, № 2. – P. 67-75.

104. Lambova S. N. Osteoarthritis - From New Insights into Disease Pathogenesis to Contemporary Personalized Therapeutic Strategy / S. N. Lambova // Curr. Rheumatol. Rev. – 2021. – Vol. 17, № 1. – P. 4–6.

105. Karsdal M. A. Osteoarthritis - a case for personalized health care? / M. A. Karsdal, C. Christiansen, C. Ladel [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2014. – Vol. 22, № 1. – P. 7–16.

106. Darlow B. Making sense of osteoarthritis: A narrative review / B. Darlow, J. Belton, M. Brown [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2025. – Vol. 33, № 1. – P. 17–26.

107. Veronese N. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations / N. Veronese, C. Cooper, O. Bruyère [et al.] // Drugs. – 2022. – Vol. 82, № 13. – P. 1347

108. Таскина Е.А. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России: применение у пациентов с остеоартритом коленных суставов (сообщение 4) / Е.А. Таскина, Л.И. Алексеева, Н.Г. Кашеварова, А.М. Лила [и др.] // Современная ревматология. – 2024. – Т. 18, № 4. – С. 80–88.

109. Yang W. The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis-a Systematic Review and Network Meta-Analysis / W. Yang, C. Sun, S.Q. He [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 2021. – Vol. 36, № 7. – P. 2085–2093.

110. Veronese N. Glucosamine sulphate: an umbrella review of health outcomes / N. Veronese, J. Demurtas, L. Smith [et al.] // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. – 2020. – Vol. 12. – Article ID 20975927.

111. Singh J.A. Chondroitin for osteoarthritis / J.A. Singh, S. Noorbaloochi, R. Macdonald, L.J. Maxwell [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Vol. 1, № 1. – Article ID CD005614.

112. Simental-Mendía M. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / M. Simental-Mendía, A. Sánchez-García, F. Vilchez-Cavazos [et al.] // Rheumatol. Int. – 2018. – Vol. 38, № 8. – P. 1413–1428.

113. Hochberg M.C. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib / M.C. Hochberg, J. Martel-Pelletier, J. Monfort [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75, № 1. – P. 37–44.

114. Honvo G. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials / G. Honvo, O. Bruyère, A. Geerinck [et al.] // Adv. Ther. – 2019. – Vol. 36, № 5. – P. 1085–1099.

115. Lila A.M. Chondroitin sulfate and glucosamine combination in patients with knee and hip osteoarthritis: A long-term observational study in Russia / A.M. Lila, L.I. Alekseeva, A.A. Baranov [et al.] // World J. Orthop. – 2023. – Vol. 14, № 6. – P. 443–457.

116. Каратеев А.Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований / А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 111–124.

117. Simental-Mendía M. Efficacy and safety of avocado-soybean unsaponifiables for the treatment of hip and knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / M. Simental-Mendía, A. Sánchez-García, C.A. Acosta-Olivo [et al.] // Int. J. Rheum. Dis. – 2019. – Vol. 22, № 9. – P. 1607–1615.

118. Каратеев А.Е. Терапевтический потенциал лекарственного препарата на основе неомыляемых соединений авокадо и сои при лечении остеоартрита: данные российских и международных исследований (описательный обзор) / А.Е. Каратеев, Л.А. Алексеева [и др.] // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 48–55.

119. Торшин И.Ю. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард / И.Ю. Торшин, А.М. Лила, А.В. Наумов [и др.] //

ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 388–399.

120. Tenti S. Prescription-grade crystalline glucosamine sulfate as an add-on therapy to conventional treatments in erosive osteoarthritis of the hand: results from a 6-month observational retrospective study / S. Tenti, N. Veronese, S. Cheleschi [et al.] // Aging Clin. Exp. Res. – 2022. – Vol. 34, № 7. – P. 1613-1625.

121. Verbruggen G. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA / G. Verbruggen, S. Goemaere, E.M. Veys [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 1998. – Vol. 6, Suppl. A. – P. 37–38.

122. Лила А.М. Обновленные рекомендации по ведению пациентов с остеоартритом суставов кистей / А.М. Лила, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова [и др.] // РМЖ. – 2020. – Т. 7. – С. 2–8.

123. Алексеева Л.И. Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины / Л.И. Алексеева, А.В. Баранов, А. [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 1. – С. 16–20.

124. Lambert C. Composition Analysis and Pharmacological Activity of Avocado/Soybean Unsaponifiable Products Used in the Treatment of Osteoarthritis / C. Lambert, G. Bellemère, G. Boyer [et al.] // Front. Pharmacol. – 2022. – Vol. 12. – Article ID 781389.

125. Stellavato A. Comparative Analyses of Pharmaceuticals or Food Supplements Containing Chondroitin Sulfate: Are Their Bioactivities Equivalent? / A. Stellavato, O.F. Restaino, V. Vassallo [et al.] // Adv. Ther. – 2019. – Vol. 36, № 11. – P. 3221–3237.

126. Reginster J.Y. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment / J.Y. Reginster, N. Veronese [et al.] // Aging Clin. Exp. Res. – 2021. – Vol. 33, № 1. – P. 37–47.

127. Gabay C. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center / C. Gabay, C. Medinger-Sadowski, D. Gascon [et al.] // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol. 63, № 11. – P. 3383–3391.

128. Zhu X. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials / X. Zhu, L. Sang, D. Wu [et al.] // J. Orthop. Surg. Res. – 2018. – Vol. 13, № 1. – Article ID 0871-5.

129. Meng Z. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / Z. Meng, J. Liu, N. Zhou [et al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2023. – Vol. 143, № 1. – P. 409–421.

130. Лила А.М. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования) / А.М. Лила, В.И. Мазуров, О.В. Шидловская, М.С. Шостак [и др.] // РМЖ. – 2005. – № 24. – С. 1618.

131. Лила А.М. Эффективность лечения остеоартрита коленного и тазобедренного суставов комбинированным препаратом хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида: промежуточные результаты российского наблюдательного исследования / А.М. Лила, Л.И. Алексеева, К.А. Телышев [и др.] // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 71–78.

132. Kloppenburg M. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis / M. Kloppenburg, F. P. B. Kroon, F. J. Blanco [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2019. – Vol. 78, № 1. – P. 16–24.

133. Bruyere O. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials / O. Bruyere, K. Pavelka, L.C. Rovati [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2008. – Vol. 16, № 2. – P. 254–260.

134. Raynauld J.P. Total Knee Replacement as a Knee Osteoarthritis Outcome: Predictors Derived from a 4-Year Long-Term Observation following a Randomized Clinical Trial Using Chondroitin Sulfate / J.P. Raynauld, J. Martel-Pelletier, M. Dorais [et al.] // Cartilage. – 2013. – Vol. 4, № 3. – P. 219–226.

135. Prieto-Alhambra D. Trends of use of different SYSADOA in patients with osteoarthritis: a population-based cohort study / D. Prieto-Alhambra, M. Herrero, J. Vergés [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2013. – Vol. 21. – P. S164–S165.

136. Ma H. Glucosamine Use, Inflammation, and Genetic Susceptibility, and Incidence of Type 2 Diabetes: A Prospective Study in UK Biobank / H. Ma, X. Li, T. Zhou [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43, № 4. – P. 719–725.

137. Ma H. Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: prospective study in UK Biobank / H. Ma, X. Li, D. Sun [et al.] // BMJ. – 2019. – Vol. 365. – Article ID L1628.

138. Mazzucchelli R. Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study / R. Mazzucchelli, S. Rodríguez-Martín, A. García-Vadillo [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 7. – Article ID 0253932.

139. Лила А.М. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения / А.М. Лила, Е.А. Таскина, Л.И. Алексеева, Н.Г. Кашеварова [и др.] // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 99–106.

140. Алексеева Л.И. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутрисуставное и внутримышечное) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов / Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Н.Г. Кашеварова [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 44–49.

141. Blotman F. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F. Blotman, M.E. Maheu [et al.] // Rev. Rhum. Engl. Ed. – 1997. – Vol. 64, № 12. – P. 825–834.

142. Appelboom T. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study / T. Appelboom, J. Schuermans, G. Verbruggen [et al.] // Scand. J. Rheumatol. – 2001. – Vol. 30, № 4. – P. 242–247.

143. Głuszko P. Symptom-modifying effects of oral avocado/soybean unsaponifiables in routine treatment of knee osteoarthritis in Poland. An open, prospective observational study of patients adherent to a 6-month treatment / P. Głuszko, M. Stasiek [et al.] // Reumatologia. – 2016. – Vol. 54, № 5. – P. 217-226.

144. Шостак Н.А. Дегенеративное поражение позвоночника: представления о болезни, подходы к терапии (собственные данные) / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк [и др.] // Современная ревматология. – 2008. – Т. 2, № 3. – С. 30–35.

145. Алексеева Л.И. Применение Пиаскледина при остеоартрозе суставов кистей / Л.И. Алексеева, Н.В. Чичасова, Н.Г. Кашеварова [и др.] // Фарматека. – 2010. – Т. 10. – С. 48–55.

146. Lequesne M. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip / M. Lequesne, E. Maheu, C. Cadet [et al.] // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 47, № 1. – P. 50–58.

147. Maheu E. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study / E. Maheu, C. Cadet, M. Marty [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73, № 2. – P. 376–384.

148. Fidelix T.S.A. Diacerein for osteoarthritis / T.S.A. Fidelix, B. Soares, V. Fernandes Moça Trevisani // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – № 1. – Article ID CD005117.

149. Лила А.М. Диацереин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования / А.М. Лила, Л.В. Мартынова, В.А. Лила // РМЖ. Ревматология. – 2016. – № 2. – С. 70–77.

150. Балабанова Р.М. Применение диацереина для лечения остеоартроза крупных суставов (обзор литературы и собственный опыт) / Р.М. Балабанова // Современная ревматология. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 30–32.

151. Bartels E.M. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / E.M. Bartels, H. Bliddal, P.K. Schøndorff [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2010. – Vol. 18, № 3. – P. 289–296.

152. Pelletier J.P. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis / J.P. Pelletier, J.P. Raynauld, M. Dorais [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2020. – Vol. 59, № 12. – P. 3858–3868.

153. Li G. Efficacy, residual effectiveness and safety of diacerein in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / G. Li, Z. Zhang, Y. Ye [et al.] // Medicine. – 2022. – Vol. 101, № 46. – Article ID e31700.

154. Pavelka K. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO / K. Pavelka, O. Bruyère, C. Cooper [et al.] // Drugs Aging. – 2016. – Vol. 33, № 2. – P. 75–85.

155. Zeng F. Diacerein versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis / F. Zeng, K. Wang, H. Duan [et al.] // J. Orthop. Surg. Res. – 2023. – Vol. 18, № 1. – Article ID 03786-6.

156. Dougados M. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip / M. Dougados, M. Nguyen, L. Berdah [et al.] for the E.I.S.G. // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44, № 11. – P. 2539–2547.

157. Наумов А.В. Эффективность и безопасность диацереина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП / А.В. Наумов // Поликлиника. – 2015. – С. 33–37.

158. Шарапова Е.П. Диацереин в лечении остеоартрита у больных с коморбидностью / Е.П. Шарапова, Л.И. Алексеева, А.М. Лила [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 54–58.

159. Каратеев А.Е. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (ретроспективная оценка клинических аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе) / А.Е. Каратеев, Л.И. Алексеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 2. – С. 169–174.

160. Леушина, Е.А. Применение диацереина при остеоартрозе суставов кистей / Е.А. Леушина, О.В. Симонова // Лечебное дело. - 2013. - № 1. – С. 62–65.

161. Данилов А.Н. Хроническая неспецифическая боль в спине: многоцентровое исследование препарата Диафлекс / А.Н. Данилов, О.В. Курушина, А.Е. Барулин [и др.] // Manage Pain. – 2018. – С. 38–42.

162. Shrestha R. Investigating the Efficacy and Safety of Diacerein in the Management of Knee Osteoarthritis with reference to its conventional management / R. Shrestha, S. Tamrakar, P. Koju [et al.] // J. Nepal Health Res. Counc. – 2023. – Vol. 20, № 4. – P. 942–946.

163. Xiang Y. Efficacy and safety of diacerein monotherapy in adults with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Y. Xiang, L. Shen, Y. Xue [et al.] // Diabetes Obes. Metab. – 2024. – Vol. 26, № 11.

164. Алексеева Л.И. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии / Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 2. – С. 157–163.

165. Joo N.S. Changes of body weight and inflammatory markers after 12-week intervention trial: results of a double-blind, placebo-control pilot study / N.S. Joo, S.M. Kim, K.M. Kim [et al.] // Yonsei Med. J. – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 242–248.

166. Zhang Q. The effect and safety of diacerein in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / Q. Zhang, J. Zhou, Y. Wang, D. Chen // Am. J. Clin. Exp. Immunol. – 2017. – Vol. 6, № 6. – P. 97–106.

167. Nowrouzi-Sohrabi P. Effects of Diacerein Intake on Cardiometabolic Profiles in Type 2 Diabetics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials / P. Nowrouzi-Sohrabi, R. Tabrizi, M. Jalali [et al.] // Curr. Med. Chem. – 2021. – Vol. 28, № 4. – P. 840–852.

168. Guo S. The Effect of Diacerein on Type 2 Diabetic Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis / S. Guo, X. Guo, H. Zhang [et al.] // J. Diabetes Res. – 2020. – Vol. 2020. – Article ID 2593792.

169. Honvo G. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis / G. Honvo, J.Y. Reginster, V. Rabenda [et al.] // Drugs Aging. – 2019. – Vol. 36, № Suppl 1. – P. 65–99.

170. Youn S. Efficacy and safety of diacerein and celecoxib combination therapy for knee osteoarthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled prospective study / S. Youn, J.H. Choi, C. Kim [et al.] // Medicine. – 2023. – Vol. 102, № 39. – Article ID E35317.

171. Лила А.М. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России: применение у пациентов с хронической болью в спине (сообщение 3) / А.М. Лила, А.Е. Каратеев, Л.И. Алексеева [и др.] // Современная ревматология. – 2024. – Т. 18, № 1. – С. 70–75.

172. Лила А.М. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутопа в России: предварительные результаты (сообщение 1) / А.М. Лила, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина [и др.] // Современная ревматология. – 2023. – Т. 17, № 2. – С. 57–64.

173. Лила А.М. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование препарата Алфлутоп в России (сообщение 2) / А.М. Лила, Е.А. Таскина, Л.И. Алексеева [и др.] // Современная ревматология. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 75–85.

174. Алексеева Л.А. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата / Л. И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51, № 5.

175. Шарапова Е.П. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения / Е.П. Шарапова, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина [и др.] // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 67–73.

176. Каратеев А.Е. Хроническая боль в спине как проявление остеоартрита позвоночника: обоснование и практика применения симптоматических средств замедленного действия / А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2022. – С. 88–97.

177. Самарцев И.Н. Оценка терапевтической эффективности Алфлутопа в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины (наблюдательное исследование ЦЕЙТНОТ) / И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов, Е.Р. Баранцевич [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – С. 24–30.

178. Малышенко О.С. Оценка безопасности биоактивного концентрата мелких морских рыб у пациентов старческого возраста с остеоартритом коленного сустава и высокой коморбидностью / О.С. Малышенко, Е.А Таскина, Т.А Раскина [и др.] // Терапия. – 2023. – С. 148–155.

179. Каратеев А.Е. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее / А.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, № 1. – С. 91–96.

180. Каратеев А.Е. Оценка эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава у больных с предшествующей неэффективностью пероральных медленно действующих противовоспалительных препаратов (многоцентровое открытое исследование ПРИМУЛА:

Применение Румалона® при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита) / А.Е. Каратеев, Л.И. Алексеева, А.М. Лила [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 1. – С. 22–27.

181. Adler E. A double blind trial with cartilage and bone marrow extract in degenerative gonarthrosis / E. Adler, E. Wolf, I. Taustein // Scand. J. Rheumatol. – 1987. – Vol. 16, № 1. – P. 6–11.

182. Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the knee / G. Katona // Curr. Med. Res. Opin. – 1987. – Vol. 10, № 9. – P. 625–633.

183. Gramajo R. J. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the hip or knee / R. J. Gramajo, E. J. Cutroneo, D. E. Fernandez [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 1989. – Vol. 11, № 6. – P. 366–373.

184. Rejholec V. Langzeitbehandlung der Coxarthrose mit Rumalon® / V. Rejholec, M. Králová // Aktuelle Rheumatol. – 1984. – Vol. 9. – P. 139–148.

185. Pavelká K. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon®) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee / K. Pavelká, J. Gatterová, V. Gollerova [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2000. – Vol. 8, № 5. – P. 335–342.

186. Алексеева Л.И. Применение Румалона при гонартрозе / Л.И. Алексеева, А.Н. Карякин, А.В. Смирнов [и др.] // Терапевтический архив. – 1997. – № 5. – С. 64–66.

187. Алексеева Л.И. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом коленных суставов и коморбидностью / Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова [и др.] // Современная ревматология. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 51–59.

188. Kongtharvonskul J. Efficacy of glucosamine plus diacerein versus monotherapy of glucosamine: A double-blind, parallel randomized clinical trial / J. Kongtharvonskul, P. Woratanarat, M. McEvoy [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 1–12.

189. Алексеева Л.И. Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование ГЛАДИОЛУС / Л.И. Алексеева, А.Е. Каратеев, Е.Ю. Погожева [и др.] // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 76–83.

190. Алексеева Л.И. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса в комбинации с диацереином у

пациентов с остеоартритом коленных суставов / Л.И. Алексеева, А.М. Лила, Е.П. Шарапова [и др.] // Терапия. – 2022. – № 2. – С. 6–18.

191. Каратеев А.Е. Эффективность и безопасность комбинированного применения целекоксиба, диацереина и комбинации глюкозамина и хондроитина для контроля скелетно-мышечной боли, связанной с остеоартритом и неспецифической болью в спине / А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук, А.М. Лила [и др.] // Соврем. ревматол. – 2023. – Т. 17, № 5. – С. 97–106.

192. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Management of osteoarthritis of the hip: evidence-based clinical practice guideline [Электронный ресурс] / American Academy of Orthopaedic Surgeons. – 2017. – URL: https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/osteoarthritis-of-the-hip/oa-hip-cpg_6-11-19.pdf (дата обращения: 06.03.2025).

193. Wolff D.G. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / D.G. Wolff, C. Christophersen, S.M. Brown [et al.] // Physician Sportsmed. – 2021. – Vol. 49, № 4. – P. 381–391.

194. Overton C. Osteoarthritis Treatment Guidelines from Six Professional Societies: Similarities and Differences / C. Overton, A.E. Nelson, T. Neogi // Rheum. Dis. Clin. North Am. – 2022. – Vol. 48, № 3. – P. 637–657.

195. Лила А.М. Нестероидные противовоспалительные препараты при остеоартрите и неспецифической боли в спине: основные положения по эффективному и безопасному применению (междисциплинарный консенсус) / А.М. Лила, Н.В. Загородний, Л.И. Алексеева [и др.] // Соврем. ревматол. – 2024. – Т. 18, № 6. – С. 114–123.

196. Кашеварова Н.Г. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности топических форм теноксикама и диклофенака у пациентов с остеоартритом коленных суставов / Н.Г. Кашеварова, Е.А. Таскина, Е.А. Стребкова [и др.] // Современная ревматология. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 51–59.

197. Zeng C. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies / C. Zeng, J. Wei, M.S.M. Persson [et al.] // Br. J. Sports Med. – 2018. – Vol. 52, № 10. – P. 642–650.

198. Honvo G. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis / G. Honvo, V. Leclercq, A. Geerinck [et al.] // Drugs Aging. – 2019. – Vol. 36, № Suppl 1. – P. 45–64.

199. Persson M.S.M. Predicting response to topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials / M.S.M.

Persson, J. Stocks, G. Varadi [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2020. – Vol. 59, № 9. – P. 2207–2216.

200. Shi C. Multidisciplinary Guidelines for the Rational Use of Topical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Musculoskeletal Pain (2022) / C. Shi, Z. Ye, Z. Shao [et al.] // J. Clin. Med. – 2023. – Vol. 12, № 4. – Article ID 1544.

201. Wang Y. Relative safety and efficacy of topical and oral NSAIDs in the treatment of osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis / Y. Wang, M. Fan, H. Wang [et al.] // Medicine. – 2022. – Vol. 101, № 36. – Article ID E30354.

202. Lee J.K. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for management of osteoarthritis pain: A consensus recommendation / J.K. Lee, A.A. Abbas, T.E. Cheah [et al.] // J. Orthop. Res. – 2023. – Vol. 41, № 9. – P. 1916–1924.

203. Hagen M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac / M. Hagen, M. Baker // Curr. Med. Res. Opin. – 2017. – Vol. 33, № 9. – P. 1623–1634.

204. Figueras A. Spontaneous reporting of adverse drug reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. A report from the Spanish System of Pharmacovigilance, including an early analysis of topical and enteric-coated formulations / A. Figueras, D. Capellà, J.M. Castel [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1994. – Vol. 47, № 4. – P. 297–303.

205. Barkin R.L. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: The Importance of Drug, Delivery, and Therapeutic Outcome / R.L. Barkin // Am. J. Ther. – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. 388–407

206. Каратеев А.Е. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, В.Т. Ивашкин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 0. – С. 1–29.

207. Таскина Е.А. Место нестероидных противовоспалительных препаратов в современных рекомендациях по остеоартриту / Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова, Л.И. Алексеева // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 123–130.

208. Geenen R. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis / R. Geenen, C. L. Overman, R. Christensen [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2018. – Vol. 77, № 6. – P. 797–807.

209. Osani M.C. Duration of symptom relief and early trajectory of adverse events for oral NSAIDs in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / M.C. Osani, E.E. Vaysbrot, M. Zhou [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2020. – Vol. 72, № 5. – Article AD 641.

210. Jarupongprapa S. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors:

a systematic review and meta-analysis / S. Jarupongprapa, P. Ussavasodhi, W. Katchamart // J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 48, № 7. – P. 830–838.

211. Trelle S. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis / S. Trelle, S. Reichenbach, S. Wandel [et al.] // BMJ. – 2011. – Vol. 342, № 7789. – Article AD 154.

212. Grosser T. The cardiovascular pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / T. Grosser, E. Ricciotti, G.A. FitzGerald // Trends Pharmacol Sci. – 2017. – Vol. 38, № 8. – P. 733–748.

213. Richard M.J. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis / M.J. Richard, J.B. Driban, T.E. McAlindon // Osteoarthritis Cartilage. – 2023. – Vol. 31, № 4. – P. 458–466.

214. Leopoldino A.O. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis / A.O. Leopoldino, G.C. MacHado, P.H. Ferreira [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – Vol. 2, № 2. – Article AD CD013273.

215. Zeng C. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data / C. Zeng, M. Doherty, M.S.M. Persson [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2021. – Vol. 29, № 9. – P. 1242–1251.

216. Moretti A. The challenge of pharmacotherapy for musculoskeletal pain: an overview of unmet needs / A. Moretti, F. Snichelotto, S. Liguori [et al.] // Ther Adv Musculoskelet Dis. – 2024. – Vol. 16. – Article ID 1759720X241253656.

217. Machado G.C. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials / G.C. Machado, C.G. Maher, P.H. Ferreira [et al.] // BMJ. – 2015. – Vol. 350. – Article ID h1225.

218. Roberts E. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies / E. Roberts, V.D. Nunes, S. Buckner [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2016. – Vol. 75, № 3. – P. 552–559.

219. da Costa B.R. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis / B.R. da Costa, S. Reichenbach, N. Keller [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol. 390, № 10090. – P. e21–e33.

220. Blieden M. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States / M. Blieden, L.C. Paramore, D. Shah, R. Ben-Joseph // Expert Rev Clin Pharmacol. – 2014. – Vol. 7, № 3. – P. 341–348.

221. Conaghan P.G. Safety of Paracetamol in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? / P.G. Conaghan, N. Arden, B. Avouac [et al.] // Drugs Aging. – 2019. – Vol. 36, № Suppl 1. – P. 7–14.

222. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Quality ID #109: Osteoarthritis (OA): Function and Pain Assessment—National Quality Strategy Domain: Person and Caregiver-Centered Experience and Outcomes [Электронный ресурс]. – 2025. – URL: https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/osteoarthritis-of-the-hip/measure-109-specifications.pdf (дата обращения: 06.03.2025).

223. Food and Drug Administration. Acetaminophen Label [Электронный ресурс]. – 2022. – URL: www.fda.gov/medwatch (дата обращения: 06.03.2025).

224. Hunter D.J. Osteoarthritis: Yet another death knell for paracetamol in OA / D.J. Hunter, M.L. Ferreira // Nat Rev Rheumatol. – 2016. – Vol. 12, № 6. – P. 320-321.

225. Doherty M. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain / M. Doherty, C. Hawkey, M. Goulder [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2011. – Vol. 70, № 9. – P. 1534–1541.

226. Rahme E. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada / E. Rahme, A. Barkun, H. Nedjar [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103, № 4. – P. 872–882.

227. Curhan G.C. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women / G.C. Curhan, E.L. Knight, B. Rosner [et al.] // Arch Intern Med. – 2004. – Vol. 164, № 14. – P. 1519–1524.

228. Curhan G.C. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women / G.C. Curhan, W.C. Willett, B. Rosner [et al.] // Arch Intern Med. – 2002. – Vol. 162, № 19. – P. 2204–2208.

229. Zhang X. Efficacy and Safety of Tramadol for Knee or Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / X. Zhang, X. Li, Y. Xiong [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2023. – Vol. 75, № 1. – P. 158–165.

230. April K.T. Tramadol for osteoarthritis / K.T. April, J. Bisaillon, V. Welch [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – Vol. 5, № 5. – Article ID CD005522.PUB3.

231. Busse J.W. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis / J.W. Busse, L. Wang, M. Kamaleldin [et al.] // JAMA. – 2018. – Vol. 320, № 23. – P. 2448–2460.

232. Nicholas E. Non-operative Treatment Options for Osteoarthritis in the Hip / E. Nicholas, J. Cheng, P.J. Moley // HSS J. – 2023. – Vol. 19, № 4. – P. 486–493.

233. Zeng C. Association of Tramadol With All-Cause Mortality Among Patients With Osteoarthritis / C. Zeng, M. Dubreuil, M.R. Larochelle [et al.] // JAMA. – 2019. – Vol. 321, № 10. – P. 969–982.

234. Li L. Association of tramadol with all-cause mortality, cardiovascular diseases, venous thromboembolism, and hip fractures among patients with osteoarthritis: a population-based study / L. Li, S. Marozoff, N. Lu [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2022. – Vol. 24, № 1.

235. Rahimi H.R. Acute tramadol poisoning and its clinical and laboratory findings / H.R. Rahimi, K. Soltaninejad, S. Shadnia // J Res Med Sci. – 2014. – Vol. 19, № 9. – P. 855–859.

236. Nakhaee S. A review on tramadol toxicity: mechanism of action, clinical presentation, and treatment / S. Nakhaee, C. Hoyte, R.C. Dart [et al.] // Forensic Toxicol. – 2021. – Vol. 39. – P. 293–310.

237. Beakley B.D. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review / B.D. Beakley, K.A. Kaye, R.D. Kaye // Pain Physician. – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. 395–400.

238. Narayan S.W. Efficacy and safety of antidepressants for pain in older adults: A systematic review and meta-analysis / S.W. Narayan, V. Naganathan, L. Vizza [et al.] // Br J Clin Pharmacol. – 2024. – Vol. 90, № 12. – P. 3097–3118.

239. Leaney A.A. Antidepressants for hip and knee osteoarthritis / A.A. Leaney, J.R. Lyttle, J. Segan [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2022. – Vol. 10, № 10. – Article ID CD012157.

240. Uchio Y. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial of duloxetine in Japanese patients with knee pain due to osteoarthritis / Y. Uchio, H. Enomoto, L. Alev [et al.] // J Pain Res. – 2018. – Vol. 11. – P. 809–821.

241. Risser R.C. Responsiveness of the Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) scale in a trial of duloxetine for treatment of osteoarthritis knee pain / R.C. Risser, M.C. Hochberg, P.J. Gaynor [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2013. – Vol. 21, № 5. – P. 691–694.

242. Osani M.C. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / M.C. Osani, R.R. Bannuru // Korean J Intern Med. – 2019. – Vol. 34, № 5. – P. 966–973.

243. Gao S.H. The short-term effect and safety of duloxetine in osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis / S.H. Gao, J. Bin Huo, Q.M. Pan [et al.] // Medicine. – 2019. – Vol. 98, № 44. – Article ID 17541.

244. Weng C. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis or chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis / C. Weng, J. Xu, Q. Wang [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2020. – Vol. 28, № 6. – P. 721–734.

245. Pergolizzi J.V. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain / J.V. Pergolizzi, R.B. Raffa, R. Taylor [et al.] // Pain Pract. – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 239–252.

246. Филатова Е.С. Эффективность и безопасность комбинированной терапии ацеклофенаком и прегабалином хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартритом коленных суставов / Е.С. Филатова, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина [и др.] // Фарматека. – 2020. – С. 101–107.

247. Wiffen P.J. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults / P.J. Wiffen, S. Derry, R.F. Bell [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 6, № 6. – Article ID CD007938.

248. Enteshari-Moghaddam A. Efficacy of duloxetine and gabapentin in pain reduction in patients with knee osteoarthritis / A. Enteshari-Moghaddam, A. Azami, K. Isazadehfar [et al.] // Clin Rheumatol. – 2019. – Vol. 38, № 10. – P. 2873–2880.

249. Филатова, Е. С. Нейрогенные механизмы хронической суставной боли: дис. д-ра мед. наук: 14.01.11 – Нервные болезни и 3.1.27 (14.01.22) – Ревматология / Е. С. Филатова; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова. – Москва, 2021.

250. Van Den Driest J.J. Antidepressant and anticonvulsant prescription rates in patients with osteoarthritis: a population-based cohort study / J.J. Van Den Driest, D. Schiphof, M. De Wilde [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2021. – Vol. 60, № 5. – P. 2206–2216.

251. Ohtori S. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis / S. Ohtori, G. Inoue, S. Orita [et al.] // Yonsei Med J. – 2013. – Vol. 54, № 5. – P. 1253–1258.

252. Sofat N. The effect of pregabalin or duloxetine on arthritis pain: a clinical and mechanistic study in people with hand osteoarthritis / N. Sofat, A. Harrison, M.D. Russell [et al.] // J Pain Res. – 2017. – Vol. 10. – P. 2437-2449.

253. Shaheen A. Clinical efficacy and tolerability of Gabapentinoids with current prescription patterns in patients with Neuropathic pain / A. Shaheen, S.M. Alam, A. Ahmad [et al.] // Pak J Med Sci. – 2019. – Vol. 35, № 6. – P. 1505-1510.

254. Molero Y. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden / Y. Molero, H. Larsson, B.M. D'Onofrio [et al.] // BMJ. – 2019. – Vol. 365. – Article ID L2147.

255. FDA. Full Prescribing Information: Neurontin (gabapentin) [Электронный ресурс] // www.fda.gov/medwatch (дата обращения: 06.03.2025).

256. Evoy K.E. Reports of gabapentin and pregabalin abuse, misuse, dependence, or overdose: An analysis of the Food And Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS) / K.E. Evoy, J.R. Covvey, A.M. Peckham [et al.] // Res Social Adm Pharm. – 2019. – Vol. 15, № 8. – P. 953–958.

257. Zhong H.M. Intra-Articular Steroid Injection for Patients with Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis / H.M. Zhong, G.F. Zhao, T. Lin [et al.] // Biomed Res Int. – 2020. – Vol. 2020. – Article ID 6320154.

258. Jüni P. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis / P. Jüni, R. Hari, A.W.S. Rutjes [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – Vol. 2015, № 10. – Article ID CD005328.

259. Stout A. Systemic Absorption and Side Effects of Locally Injected Glucocorticoids / A. Stout, J. Friedly, C.J. Standaert // PM R. – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. 409–419.

260. Guermazi A. Intra-articular Corticosteroid Injections for the Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis-related Pain: Considerations and Controversies with a Focus on Imaging- Radiology Scientific Expert Panel / A. Guermazi, T. Neogi, J.N. Katz [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 297, № 3. – P. 503–512.

261. McAlindon T.E. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial / T.E. McAlindon, M.P. LaValley, W.F. Harvey [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 317, № 19. – P. 1967–1975.

262. Miller L.E. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients / L.E. Miller, S. Bhattacharyya, W.R. Parrish [et al.] // Cartilage. – 2021. – Vol. 13, № 1_suppl. – P. 351S-363S.

263. Campbell K.A. Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses / K.A. Campbell, B.J. Erickson, B.M. Saltzman [et al.] // Arthroscopy. – 2015. – Vol. 31, № 10. – P. 2036-2045.

264. Стребкова Е.А. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом / Е.А. Стребкова, Л.И. Алексеева // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 96–104.

265. Hummer C.D. High molecular weight Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis / C.D. Hummer, F. Angst, W. Ngai [et al.] // BMC Musculoskelet Disord. – 2020. – Vol. 21, № 1. – Article ID S12891-020-03729-W.

266. Concoff A. The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: a systematic review and meta-analysis / A. Concoff, P. Sancheti, F. Niazi [et al.] // BMC Musculoskelet Disord. – 2017. – Vol. 18, № 1. – Article ID S12891-017-1897-2.

267. Altman R. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review / R. Altman, J. Hackel, F. Niazi [et al.] // Semin Arthritis Rheum. – 2018. – Vol. 48, № 2. – P. 168–175.

268. Wu Y.Z. Molecular Weight of Hyaluronic Acid Has Major Influence on Its Efficacy and Safety for Viscosupplementation in Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y.Z. Wu, H.T. Huang, C.J. Ho [et al.] // Cartilage. – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 169S-184S.

269. Migliore A. Systematic Literature Review and Expert Opinion for the Use of Viscosupplementation with Hyaluronic Acid in Different Localizations of Osteoarthritis / A. Migliore, G. Gigliucci, L. Alekseeva [et al.] // Orthop Res Rev. – 2021. – Vol. 13. – P. 255–273.

270. Hoeber S. Ultrasound-guided hip joint injections are more accurate than landmark-guided injections: a systematic review and meta-analysis / S. Hoeber, A.R. Aly, N. Ashworth [et al.] // Br J Sports Med. – 2016. – Vol. 50, № 7. – P. 392–396.

271. Ruiz Santiago F. Ultrasound guided procedures in the musculoskeletal system: a narrative review with illustrative examples / F. Ruiz Santiago, C. Orellana González, B. Moraleda Cabrera [et al.] // Quant Imaging Med Surg. – 2024. – Vol. 14, № 11. – P. 8028–8049.

272. Лила А.М. Локальная инъекционная терапия в комплексном лечении болезней костно-мышечной системы: основные принципы использования, доказательная база, безопасность / А.М. Лила, Н.В. Загородний, А.Е. Каратеев [и др.] // Современная ревматология. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 120–137.

273. Cooper C. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice / C. Cooper, F. Rannou, P. Richette [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2017. – Vol. 69, № 9. – P. 1287–1296.

274. Monfort J. Comparative efficacy of intra-articular hyaluronic acid and corticoid injections in osteoarthritis of the first carpometacarpal joint: results of a 6-month single-masked randomized study / J. Monfort, D. Rotés-Sala, N. Segalés [et al.] // Joint Bone Spine. – 2015. – Vol. 82, № 2. – P. 116–121.

275. Oo W.M. Efficacy, Safety, and Accuracy of Intra-articular Therapies for Hand Osteoarthritis: Current Evidence / W.M. Oo, D.J. Hunter // Drugs Aging. – 2023. – Vol. 40, № 1. – P. 1–20.

276. Thakker A. Comparison between intra-articular injections of corticosteroids, hyaluronic acid, PRP and placebo for thumb base osteoarthritis: A frequentist network meta-analysis / A. Thakker, S.C. Sharma, N. Johnson [et al.] // J Orthop. – 2023. – Vol. 45. – P. 78–86.

277. Papalia R. Intrarticular injections of hyaluronic acid for trapezio-metacarpal osteoarthritis: a systematic review / R. Papalia, L.A. Diaz, G. Torre [et al.] // J Biol Regul Homeost Agents. – 2017. – Vol. 31, № 4 Suppl 2. – P. 45–53.

278. Munteanu S.E. Effectiveness of intra-articular hyaluronan (Synvisc, hylan G-F 20) for the treatment of first metatarsophalangeal joint osteoarthritis: a randomised placebo-controlled trial / S.E. Munteanu, G.V. Zammit, H.B. Menz [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2011. – Vol. 70, № 10. – P. 1838–1841.

279. Бялик В.Е. Изучение эффективности локальной инъекционной терапии препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы у больных остеоартритом коленного сустава / В.Е. Бялик, И.Б. Еременко, А.А. Малышева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57, № 2. – С. 235–242.

280. Sahi G. Current state of systematic reviews for platelet-rich plasma use in knee osteoarthritis / G. Sahi, J.T. Du, A. Abbas [et al.] // Orthop Traumatol Surg Res. – 2024. – Vol. 110, № 1. – Article ID 103735.

281. Migliorini F. Comparison between intra-articular infiltrations of placebo, steroids, hyaluronic and PRP for knee osteoarthritis: a Bayesian network meta-analysis / F. Migliorini, A. Driessen, V. Quack [et al.] // Arch Orthop Trauma Surg. – 2021. – Vol. 141, № 9. – P. 1473–1490.

282. Shahbaz A. Efficacy of Platelet-Rich Plasma Intra-articular Injections in Hip and Knee Osteoarthritis / A. Shahbaz, A. Alzarooni, V.R. Veeranagari [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16, № 9. – Article ID 69656.

283. Sax O.C. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms and Structural Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis / O.C. Sax, Z. Chen, M.A. Mont [et al.] // J Arthroplasty. – 2022. – Vol. 37, № 11. – P. 2282-2290.

284. McLarnon M. Intra-articular platelet-rich plasma injections versus intra-articular corticosteroid injections for symptomatic management of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis / M. McLarnon, N. Heron // BMC Musculoskelet Disord. – 2021. – Vol. 22, № 1. – Article ID 4308.

285. Belk J.W. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Hip Osteoarthritis Yields Similarly Beneficial Short-Term Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Level I and II Randomized Controlled Trials / J.W. Belk, D.A. Houck, C.P. Littlefield [et al.] // Arthroscopy. – 2022. – Vol. 38, № 6. – P. 2035–2046.

286. Lim A. The Use of Intra-articular Platelet-Rich Plasma as a Therapeutic Intervention for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Lim, J.B. Zhu, V. Khanduja // Am J Sports Med. – 2023. – Vol. 51, № 9. – P. 2487–2497. – Article ID 03635465221095563.

287. Zhao Z. Different Intra-articular Injections as Therapy for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis / Z. Zhao, J. Ma Xiong, X. Ma Long // Arthroscopy. – 2020. – Vol. 36, № 5. – P. 1452-1464.

288. Khalid S. Comparative effectiveness of intra-articular therapies in knee osteoarthritis: a meta-analysis comparing platelet-rich plasma (PRP) with other treatment modalities / S. Khalid, A. Ali, F. Deepak [et al.] // Ann Med Surg (Lond). – 2023. – Vol. 86, № 1. – P. 361–372.

289. Winter R. Minimally Invasive Treatment of Trapeziometacarpal Osteoarthritis: Results of a Blinded Randomized Controlled Trial / R. Winter, A.C. Tuca, I. Justich [et al.] // Plast Reconstr Surg. – 2023. – Vol. 152, № 6. – P. 1277–1285.

290. D'Souza R. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines on Regenerative Medicine Treatment for Chronic Pain: A Consensus Report from a Multispecialty Working Group / R. D'Souza, Y. Her, N. Hussain [et al.] // J Pain Res. – 2024. – Vol. 17. – P. 2951–3001.

291. Datta S. Systematic assessment of diagnostic accuracy and therapeutic utility of lumbar facet joint interventions / S. Datta, M. Lee, F.J. Falco [et al.] // Pain Physician. – 2009. – Vol. 12, № 2. – P. 437–460.

292. Wu J. A New Technique for the Treatment of Lumbar Facet Joint Syndrome Using Intra-articular Injection with Autologous Platelet Rich Plasma / J. Wu, Z. Du, Y. Lv [et al.] // Pain Physician. – 2016. – Vol. 19, № 8. – P. 617–625.

293. Kirchner F. Intradiscal and intra-articular facet infiltrations with plasma rich in growth factors reduce pain in patients with chronic low back pain / F. Kirchner, E. Anitua // J Craniovertebr Junction Spine. – 2016. – Vol. 7, № 4. – P. 250-256.

294. Wu J. A Prospective Study Comparing Platelet-Rich Plasma and Local Anesthetic (LA)/Corticosteroid in Intra-Articular Injection for the Treatment of Lumbar Facet Joint Syndrome / J. Wu, J. Zhou, C. Liu [et al.] // Pain Pract. – 2017. – Vol. 17, № 7. – P. 914–924.

295. Бывальцев В.А. Анализ клинической эффективности терапии обогащенной тромбоцитами плазмой у пациентов с изолированным фасет-синдромом поясничного отдела позвоночника / В.А. Бывалцев, А.А. Калинин, А.К. Оконешникова, Э.Э.

Сатардинова // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 11. – С. 27–31.

296. Moraes V.Y. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries / V.Y. Moraes, M. Lenza, M.J. Tamaoki [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 2013, № 12. – Article ID CD010071.

297. Gazendam A. Intra-articular saline injection is as effective as corticosteroids, platelet-rich plasma and hyaluronic acid for hip osteoarthritis pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials / A. Gazendam, S. Ekhtiari, A. Bozzo [et al.] // Br J Sports Med. – 2021. – Vol. 55, № 5. – P. 256–261.

298. Peng Y.N. Intra-Articular Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma versus Intra-Articular Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of 14 Randomized Controlled Trials / Y.N. Peng, J.L. Chen, C.C. Hsu [et al.] // Pharmaceuticals (Basel). – 2022. – Vol. 15, № 8. – Article ID 974.

299. Pak J. Cartilage Regeneration in Human with Adipose Tissue-Derived Stem Cells: Current Status in Clinical Implications / J. Pak, J.H. Lee, W.A. Kartolo [et al.] // Biomed Res Int. – 2016. – Article ID 4702674.

300. Yokota N. Comparative Clinical Outcomes After Intra-articular Injection With Adipose-Derived Cultured Stem Cells or Noncultured Stromal Vascular Fraction for the Treatment of Knee Osteoarthritis / N. Yokota, M. Hattori, T. Ohtsuru [et al.] // Am J Sports Med. – 2019. – Vol. 47, № 11. – P. 2577–2583.

301. Heidari N. Comparison of the Effect of MFAT and MFAT + PRP on Treatment of Hip Osteoarthritis: An Observational, Intention-to-Treat Study at One Year / N. Heidari, M. Slevin, Y. Zeinolabediny [et al.] // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11, № 4. – Article ID 1056.

302. Natali S. Is intra-articular injection of autologous micro-fragmented adipose tissue effective in hip osteoarthritis? A three year follow-up / S. Natali, D. Screpis, M. Romeo [et al.] // Int Orthop. – 2023. – Vol. 47, № 6. – P. 1487–1492.

303. Centeno C. A specific protocol of autologous bone marrow concentrate and platelet products versus exercise therapy for symptomatic knee osteoarthritis: A randomized controlled trial with 2 year follow-up / C. Centeno, M. Sheinkop, E. Dodson [et al.] // J Transl Med. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 1–10.

304. Hernigou P. Subchondral bone or intra-articular injection of bone marrow concentrate mesenchymal stem cells in bilateral knee osteoarthritis: what better postpone knee arthroplasty at fifteen years? A randomized study / P. Hernigou, C. Bouthors, C. Bastard [et al.] // Int Orthop. – 2021. – Vol. 45, № 2. – P. 391–399.

305. Hernigou P. Human bone marrow mesenchymal stem cell injection in subchondral lesions of knee osteoarthritis: a prospective randomized study versus contralateral arthroplasty at a mean fifteen year follow-up / P. Hernigou, J. Delambre, S. Quiennec [et al.] // Int Orthop. – 2021. – Vol. 45, № 2. – P. 365–373.

306. Shapiro S.A. A Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis / S.A. Shapiro, S.E. Kazmerchak, M.G. Heckman [et al.] // Am J Sports Med. – 2017. – Vol. 45, № 1. – P. 82–90.

307. Wilson J.E. Safety of bone marrow derived mesenchymal stem cell extracellular vesicle injection for lumbar facet joint pain / J.E. Wilson, B.A. Today, M. Salazar [et al.] // Regenerative Med. – 2024. – Vol. 19, № 1. – P. 19–26.

308. Herberts C.A. Risk factors in the development of stem cell therapy / C.A. Herberts, M.S.G. Kwa, H.P.H. Hermsen // J Transl Med. – 2011. – Vol. 9. – Article ID 29.

309. Barbieri A. Effects of clinical pathways in the joint replacement: a meta-analysis / A. Barbieri, K. Vanhaecht, P. Van Herck [et al.] // BMC Med. – 2009. – Vol. 7. – Article ID 32.

310. Gooch K. Comparative effectiveness of alternative clinical pathways for primary hip and knee joint replacement patients: a pragmatic randomized, controlled trial / K. Gooch, D.A. Marshall, P.D. Faris [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2012. – Vol. 20, № 10. – P. 1086–1094.

311. Van Herck P. Key interventions and outcomes in joint arthroplasty clinical pathways: a systematic review / P. Van Herck, K. Vanhaecht, S. Deneckere [et al.] // J Eval Clin Pract. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 39–49.

312. Gibson J.N.A. Arthrodesis or total replacement arthroplasty for hallux rigidus: a randomized controlled trial / J.N.A. Gibson, C.E. Thomson // Foot Ankle Int. – 2005. – Vol. 26, № 9. – P. 680–690.

313. Stone O.D. Long-Term Follow-up of Arthrodesis vs Total Joint Arthroplasty for Hallux Rigidus / O.D. Stone, R. Ray, C.E. Thomson [et al.] // Foot Ankle Int. – 2017. – Vol. 38, № 4. – P. 375–380.

314. Ariani A. The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of knee, hip and hand osteoarthritis / A. Ariani, M. Manara, A. Fioravanti [et al.] // Reumatismo. – 2019. – Vol. 71, № S1. – P. 5–21.

315. Rice, D. Best Evidence Rehabilitation for Chronic Pain Part 5: Osteoarthritis / D. Rice, P. McNair, E. Huysmans, J. Letzen, P. Finan // J. Clin. Med. – 2019. – Vol. 8, № 11. – Article ID 1769.

316. Conley B. Core Recommendations for Osteoarthritis Care: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines / B. Conley, S. Bunzli, J. Bullen [et al.] // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2023. – Vol. 75, № 9. – P. 1897–1907.

317. Moseng T. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis: 2023 update / T. Moseng, T. P. M. Vliet Vlieland, S. Battista [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2024. – Vol. 83, № 6. – P. 730–740.

318. Kroon, F. P. Self-management education programmes for osteoarthritis / F. P. Kroon, L. R. van der Burg, R. Buchbinder [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – Vol. 2014, № 1. – Article ID CD008963.

319. Hansson, E. E. Effect of an education programme for patients with osteoarthritis in primary care – a randomized controlled trial / E. E. Hansson, M. Jönsson-Lundgren, A. M. Ronnheden [et al.] // BMC Musculoskelet. Disord. – 2010. – Vol. 11. – Article ID 244.

320. Allen K. D. Telephone-based self-management of osteoarthritis: A randomized trial / K. D. Allen, E. Z. Oddone, C. J. Coffman [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2010. – Vol. 153, № 9. – P. 570–579.

321. Panunzi, S. Comparative efficacy of different weight loss treatments on knee osteoarthritis: A network meta-analysis / S. Panunzi, S. Maltese, A. De Gaetano [et al.] // Obes. Rev. – 2021. – Vol. 22, № 8. – Article ID 13230.

322. Chu I. J. H. Effects of meaningful weight loss beyond symptomatic relief in adults with knee osteoarthritis and obesity: a systematic review and meta-analysis / I. J. H. Chu, A. Y. T. Lim, C. L. W. Ng // Obes. Rev. – 2018. – Vol. 19, № 11. – P. 1597–1607.

323. Hall, M. Diet-induced weight loss alone or combined with exercise in overweight or obese people with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis / M. Hall, B. Castelein, R. Wittoek [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. – 2019. – Vol. 48, № 5. – P. 765–777.

324. Стребкова, Е. А. Остеоартроз и ожирение / Е. А. Стребкова, Л. И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 5. – С. 542–552.

325. Стребкова, Е. А. Применение медикаментозной терапии ожирения в схеме лечения больных метаболическим фенотипом остеоартрита коленных суставов / Е. А. Стребкова, Л. И. Алексеева // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 167.

326. Соловьева, И. В. Влияние снижения массы тела на клинические проявления остеоартроза коленных суставов / И. В. Соловьева, Е. А. Стребкова, Л. И. Алексеева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 41–47.

327. Robson, E. K. Effectiveness of Weight-Loss Interventions for Reducing Pain and Disability in People With Common Musculoskeletal Disorders: A Systematic Review With Meta-Analysis /

E. K. Robson, R. K. Hodder, S. J. Kamper [et al.] // J. Orthop. Sports Phys. Ther. – 2020. – Vol. 50, № 6. – P. 319–333.

328. Salis, Z. Weight loss is associated with reduced risk of knee and hip replacement: a survival analysis using Osteoarthritis Initiative data / Z. Salis, A. Sainsbury, H. I. Keen [et al.] // Int. J. Obes. (Lond). – 2022. – Vol. 46, № 4. – P. 874–884.

329. Salis, Z. Association of Weight Loss and Weight Gain With Structural Defects and Pain in Hand Osteoarthritis: Data From the Osteoarthritis Initiative / Z. Salis, J. B. Driban, T. E. McAlindon [et al.] // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2024. – Vol. 76, № 5. – P. 652–663.

330. Butterworth, P. A. The association between body mass index and musculoskeletal foot disorders: a systematic review / P. A. Butterworth, K. B. Landorf, S. E. Smith, H. B. Menz // Obes. Rev. – 2012. – Vol. 13, № 7. – P. 630–642.

331. Morley, W. J. Simulated weight reduction using an anti-gravity treadmill – A pilot study of the impact of weight loss on foot and ankle arthritis / W. J. Morley, E. Dawe, R. Boyd [et al.] // Foot Ankle Surg. – 2021. – Vol. 27, № 7. – P. 809–812.

332. Gwinnutt, J. M. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs / J. M. Gwinnutt, M. Wieczorek, J. Rodríguez-Carrio [et al.] // RMD Open. – 2022. – Vol. 8, № 2. – Article ID e002167.

333. Лила, А. М. Оценка влияния комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата, дополненной нативным (неденатурированным) коллагеном II типа, экстрактом имбиря, витаминами группы B и аскорбиновой кислотой на клинические проявления OA при различных фенотипах заболевания (предварительные результаты) / А. М. Лила, Л. И. Алексеева, Е. А. Таскина [и др.] // Современная ревматология. – 2024. – Т. 18, № 6. – С. 124–127.

334. Kou, H. Effect of l-Carnitine Supplementation on Osteoarthritis: A Systematic Review / H. Kou, B. Li, Z. Wang, J. Ma // Mol. Nutr. Food Res. – 2024. – Vol. 68, № 8. – Article ID 2300614.

335. Fuggle, N. R. Alternative and complementary therapies in osteoarthritis and cartilage repair / N. R. Fuggle, C. Cooper, R. O. C. Oreffo [et al.] // Aging Clin. Exp. Res. – 2020. – Vol. 32, № 4. – P. 547–560.

336. Vaishya, R. Current status of top 10 nutraceuticals used for Knee Osteoarthritis in India / R. Vaishya, A. K. Agarwal, A. Shah [et al.] // J. Clin. Orthop. Trauma. – 2018. – Vol. 9, № 4. – P. 338–348.

337. Yu, G. Effectiveness of Boswellia and Boswellia extract for osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis / G. Yu, W. Xiang, T. Zhang [et al.] // BMC Complement Med. Ther. – 2020. – Vol. 20, № 1. – Article ID 225.

338. Park J., Lee S. W. Medical treatment of osteoarthritis: botanical pharmacologic aspect / J. Park, S. W. Lee // J. Rheum. Dis. – 2024. – Vol. 31, № 2. – P. 68–78.

339. Алексеева Л. И. Эффективность и безопасность применения неденатурированного коллагена II типа у пациентов с остеоартритом коленных суставов: многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование / Л. И. Алексеева, Н. Г. Кашеварова, Е. А. Таскина [и др.] // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 5. – С. 500–509.

340. Данилов А. Б. Новый фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО для профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата и нутритивной поддержки пациентов с остеоартритом и неспецифической болью в спине: оценка клинических возможностей. Резолюция мультидисциплинарного экспертного совета / А. Б. Данилов, А. М. Лила, Ю. Н. Маджидова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 134–146.

341. Алексеева Л. И., Шарапова Е. П. Применение препаратов АРТРА МСМ ФОРТЕ и АРТРА при остеоартрозе и болях в спине / Л. И. Алексеева, Е. П. Шарапова // Медицинский Совет. – 2017. – № 10. – С. 96–101.

342. Алексеева Л. И. Применение АРТРА МСМ ФОРТЕ у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: результаты рандомизированного открытого сравнительного изучения эффективности и переносимости препарата / Л. И. Алексеева, Е. П. Шарапова, Н. Г. Кашеварова [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 12. – С. 370–376.

343. Kitagawa T. Effectiveness of Rehabilitation for Osteoarthritis of the Knee: A Scoping Review of Network Meta-Analyses / T. Kitagawa, T. Denda, W. Okuyama [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16, № 4. – Article ID 57661.

344. Mo L. Exercise Therapy for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis / L. Mo, B. Jiang, T. Mei [et al.] // Orthop. J. Sports Med. – 2023. – Vol. 11, № 5. – Article ID 1172773.

345. Karanasios S. Exercise-Based Interventions Are Effective in the Management of Patients with Thumb Carpometacarpal Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials / S. Karanasios, D. Mertyri, F. Karydis [et al.] // Healthcare (Basel). – 2024. – Vol. 12, № 8. – Article ID 80823.

346. Zhang Z. Y. Home-based vs center-based exercise on patient-reported and performance-based outcomes for knee osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis / Z. Y. Zhang, L. Huang, L. Tian [et al.] // Front. Public Health. – 2024. – Vol. 12. – Article ID 1360824.

347. Mao Y. Efficacy of home-based exercise in the treatment of pain and disability at the hip and knee in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / Y. Mao, B. Qiu, W. Wang [et al.] // BMC Musculoskelet. Disord. – 2024. – Vol. 25, № 1. – Article ID 7585.

348. Roddy E. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review / E. Roddy, W. Zhang, M. Doherty // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64, № 4. – P. 544–548.

349. Conn V. S. Physical activity interventions among adults with arthritis: meta-analysis of outcomes / V. S. Conn, A. R. Hafdahl, M. A. Minor [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 37, № 5. – P. 307–316.

350. Zhang W. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines / W. Zhang, R. W. Moskowitz, G. Nuki [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2008. – Vol. 16, № 2. – P. 137–162.

351. Doi T. Effect of home exercise of quadriceps on knee osteoarthritis compared with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized controlled trial / T. Doi, M. Akai, K. Fujino [et al.] // Am. J. Phys. Med. Rehabil. – 2008. – Vol. 87, № 4. – P. 258–269.

352. Hernández-Molina G. Effect of therapeutic exercise for hip osteoarthritis pain: results of a meta-analysis / G. Hernández-Molina, S. Reichenbach, Z. Bin [et al.] // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 59, № 9. – P. 1221–1228.

353. O'Connor S. R. Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis / S. R. O'Connor, M. A. Tully, B. Ryan [et al.] // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2015. – Vol. 96, № 4. – P. 724-734.

354. Hurley M. Exercise interventions and patient beliefs for people with hip, knee or hip and knee osteoarthritis: a mixed methods review / M. Hurley, K. Dickson, R. Hallett [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018. – Vol. 4, № 4. – Article ID CD010842.

355. Goh S. L. Relative Efficacy of Different Exercises for Pain, Function, Performance and Quality of Life in Knee and Hip Osteoarthritis: Systematic Review and Network Meta-Analysis / S. L. Goh, M. S. M. Persson, J. Stocks [et al.] // Sports Med. – 2019. – Vol. 49, № 5. – P. 743–761.

356. Gwinnutt J. M. Effects of physical exercise and body weight on disease-specific outcomes of people with rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic reviews and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with

RMDs / J. M. Gwinnutt, M. Wieczorek, G. Cavalli [et al.] // RMD Open. – 2022. – Vol. 8, № 1. – Article ID e002168.

357. Lawford B. J. What should a toolkit to aid the delivery of therapeutic exercise for hip and knee osteoarthritis look like? Qualitative analysis of an international survey of 318 researchers, clinicians, and consumers by the OARSI Rehabilitation Discussion Group / B. J. Lawford, H. Master, J. B. Larsen [et al.] // Musculoskelet. Care. – 2023. – Vol. 21, № 2. – P. 545–555.

358. Xiang X. N. Telehealth-Supported Exercise or Physical Activity Programs for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis / X. N. Xiang, Z. Z. Wang, J. Hu [et al.] // J. Med. Internet Res. – 2024. – Vol. 26. – Article ID 54876.

359. Fenton S. A. M. Does the intensity of daily walking matter for protecting against the development of a slow gait speed in people with or at high risk of knee osteoarthritis? An observational study / S. A. M. Fenton, T. Neogi, D. Dunlop [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2018. – Vol. 26, № 9. – P. 1181–1189.

360. White D. K. Potential Functional Benefit From Light Intensity Physical Activity in Knee Osteoarthritis / D. K. White, J. Lee, J. Song [et al.] // Am. J. Prev. Med. – 2017. – Vol. 53, № 5. – P. 689–696.

361. White D. K. Daily walking and the risk of incident functional limitation in knee OA: An observational study / D. K. White, C. Tudor-Locke, Y. Zhang [et al.] // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2014. – Vol. 66, № 9. – Article ID 22362.

362. Qiu P. Causal effects of walking pace on osteoarthritis: a two-sample mendelian randomization study / P. Qiu, J. Wu, L. Kui [et al.] // Front. Genet. – 2023. – Vol. 14. – Article ID 1266158.

363. Beck S. Unloader bracing in osteoarthritis of the knee - Is there a direct effect on the damaged cartilage? / S. Beck, F. Dittrich, A. Busch [et al.] // Knee. – 2023. – Vol. 40. – P. 16–23.

364. Steingrebe H. Effects of Hip Bracing on Gait Biomechanics, Pain and Function in Subjects With Mild to Moderate Hip Osteoarthritis / H. Steingrebe, B. J. Stetter, S. Sell [et al.] // Front. Bioeng. Biotechnol. – 2022. – Vol. 10. – Article ID 888775.

365. Fan Y. Valgus knee bracing may have no long-term effect on pain improvement and functional activity in patients with knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized trials / Y. Fan, Z. Li, H. Zhang [et al.] // J. Orthop. Surg. Res. – 2020. – Vol. 15, № 1. – Article ID 13018.

366. Marotta N. Comparative Effectiveness of Orthoses for Thumb Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis / N. Marotta, A. Demeco, C. Marinaro [et al.] // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2021. – Vol. 102, № 3. – P. 502–509.

367. Stetter B. J. Impact of a Semi-Rigid Knee Orthotic Intervention on Pain, Physical Activity, and Functional Capacity in Patients with Medial Knee Osteoarthritis / B. J. Stetter, J. Fiedler, M. Arndt [et al.] // J. Clin. Med. – 2024. – Vol. 13, № 6. – Article ID 1535.

368. Berteau J. P. Knee Pain from Osteoarthritis: Pathogenesis, Risk Factors, and Recent Evidence on Physical Therapy Interventions / J. P. Berteau // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11, № 12. – Article ID 23252.

369. Brouwer R. W. Brace treatment for osteoarthritis of the knee: a prospective randomized multi-centre trial / R. W. Brouwer, T. M. van Raaij, J. A. N. Verhaar [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2006. – Vol. 14, № 8. – P. 777–783.

370. Callaghan M. J. A randomised trial of a brace for patellofemoral osteoarthritis targeting knee pain and bone marrow lesions / M. J. Callaghan, M. J. Parkes, C. E. Hutchinson [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74, № 6. – P. 1164–1170.

371. Kirkley A. The effect of bracing on varus gonarthrosis / A. Kirkley, S. Webster-Bogaert, R. Litchfield [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 1999. – Vol. 81, № 4. – P. 539–548.

372. Van Raaij T. M. Medial knee osteoarthritis treated by insoles or braces: a randomized trial / T. M. Van Raaij, M. Reijman, R. W. Brouwer [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2010. – Vol. 468, № 7. – P. 1926–1932.

373. Zafar A.Q. The effectiveness of foot orthoses in the treatment of medial knee osteoarthritis: A systematic review / A.Q. Zafar, R. Zamani, M. Akrami // Gait Posture. – 2020. – Vol. 76. – P. 238–251.

374. Nérot A. Clinical study on the unloading effect of hip bracing on gait in patients with hip osteoarthritis / A. Nérot, M. Nicholls // Prosthet. Orthot. Int. – 2017. – Vol. 41, № 2. – P. 127–133.

375. Menz H.B. Effectiveness of Foot Orthoses Versus Rocker-Sole Footwear for First Metatarsophalangeal Joint Osteoarthritis: Randomized Trial / H.B. Menz, M. Auhl, J.M. Tan [et al.] // Arthritis Care Res. – 2016. – Vol. 68, № 5. – P. 581–589.

376. Munteanu S.E. Shoe-stiffening inserts for first metatarsophalangeal joint osteoarthritis: a randomised trial / S.E. Munteanu, K.B. Landorf, J.A. McClelland [et al.] // Osteoarthr. Cartil. – 2021. – Vol. 29, № 4. – P. 480–490.

377. Paterson K.L. Foot orthoses for first metatarsophalangeal joint osteoarthritis: study protocol for the FORT randomised controlled trial / K.L. Paterson, R.S. Hinman, B.R. Metcalf [et al.] // BMC Musculoskelet. Disord. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 1–9.

378. Reichenbach S. Effect of Biomechanical Footwear on Knee Pain in People With Knee Osteoarthritis: The BIOTOK Randomized Clinical Trial / S. Reichenbach, D.T. Felson, C.A. Hincapié [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 18. – P. 1802–1812.

379. Ильченко Д.В. Комплексный подход к консервативному лечению пациентов с остеоартрозом первого плюснефалангового сустава / Д.В. Ильченко, Д.О. Ильин, А.А. Карданов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59, № 4. – С. 463–470.

380. Welsh B.J. A case-series study to explore the efficacy of foot orthoses in treating first metatarsophalangeal joint pain / B.J. Welsh, A.C. Redmond, N. Chockalingam [et al.] // J. Foot Ankle Res. – 2010. – Vol. 3, № 1.

381. Duong V. Evaluation and Treatment of Knee Pain: A Review / V. Duong, W.M. Oo, C. Ding [et al.] // JAMA. – 2023. – Vol. 330, № 16. – P. 1568–1580.

382. Jindasakchai P. Therapeutic significance of insoles in patients with knee osteoarthritis / P. Jindasakchai, C. Angthong, P. Panyarachun [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2023. – Vol. 27, № 11. – P. 5023–5030.

383. Rillo O. PANLAR Consensus Recommendations for the Management in Osteoarthritis of Hand, Hip, and Knee / O. Rillo, H. Riera, C. Acosta [et al.] // J. Clin. Rheumatol. – 2016. – Vol. 22, № 7. – P. 345–354.

384. Hochberg M.C. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee / M.C. Hochberg, R.D. Altman, K.T. April [et al.] // Arthritis Care Res. – 2012. – Vol. 64, № 4. – P. 465–474.

385. Rayegani S.M. Safety and Effectiveness of Low-Level Laser Therapy in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis / S.M. Rayegani, S.A. Raeissadat, S. Heidari [et al.] // J. Lasers Med. Sci. – 2017. – Vol. 8, № Suppl 1. – P. S12–S19.

386. Li S. Electromagnetic fields for treating osteoarthritis / S. Li, B. Yu, D. Zhou [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – Vol. 2013, № 12. – Article ID CD003523.

387. We S.R. Effects of pulsed electromagnetic field on knee osteoarthritis: a systematic review / S.R. We, Y.H. Koog, K.I. Jeong [et al.] // Rheumatology. – 2013. – Vol. 52, № 5. – P. 815–824.

388. Li S. Efficacy Comparison of Five Different Acupuncture Methods on Pain, Stiffness, and Function in Osteoarthritis of the Knee: A Network Meta-Analysis / S. Li, P. Xie, Z. Liang [et al.] // Evid. Based Complement. Alternat. Med. – 2018. – Vol. – Article ID 1638904.

389. Xu Q. The effectiveness of manual therapy for relieving pain, stiffness, and dysfunction in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis / Q. Xu, B. Chen, Y. Wang [et al.] // Pain Physician. – 2017. – Vol. 20, № 4. – P. 229–243.

390. Atamaz F.C. Comparison of the Efficacy of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, Interferential Currents, and Shortwave Diathermy in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized, Controlled, Multicenter Study / F.C. Atamaz, B. Durmaz, M. Baydar [et al.] // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2012. – Vol. 93, № 5. – P. 748–756.

391. Fary R.E. The effectiveness of pulsed electrical stimulation in the management of osteoarthritis of the knee: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, repeated-measures trial / R.E. Fary, G.J. Carroll, T.G. Briffa [et al.] // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol. 63, № 5. – P. 1333–1342.

392. Yang P.F. Efficacy of ultrasound in the treatment of osteoarthritis of the knee / P.F. Yang, D. Li, S.M. Zhang [et al.] // Orthop. Surg. – 2011. – Vol. 3, № 3. – P. 181–187.

393. Абрамович С. Г. Физиотерапия: национальное руководство / под ред. Г. Н. Пономаренко. - М. : ГЕОТАР-Медиа, 2009.

394. Ушаков А.А. Практическая физиотерапия: Руководство для врачей / А.А. Ушаков. — М. : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013.

395. Wuschech H. Effects of PEMF on patients with osteoarthritis: Results of a prospective, placebo-controlled, double-blind study / H. Wuschech, U. von Hehn, E. Mikus, R.H. Funk [et al.] // Bioelectromagnetics. – 2015. – Vol. 36, № 8. – P. 576–585.

396. Servodio Iammarrone C. Is there a role of pulsed electromagnetic fields in management of patellofemoral pain syndrome? Randomized controlled study at one year follow-up / C. Servodio Iammarrone, M. Cadossi, A. Sambri, E. Grosso, B. Corrado, F. Servodio Iammarrone [et al.] // Bioelectromagnetics. – 2016. – Vol. 37, № 2. – P. 81–88.

397. Abdel-aziem A.A. Effect of a physiotherapy rehabilitation program on knee osteoarthritis in patients with different pain intensities / A.A. Abdel-aziem, E.S. Soliman, D.M. Mosaad, A.H. Draz [et al.] // J Phys Ther Sci – 2018. – Vol. 30, № 2. – P. 307–312.

398. Martin-Vega F.J. Phonophoresis through Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Knee Osteoarthritis Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis / F.J. Martin-Vega, D. Lucena-Anton, A. Galán-Mercant [et al.] // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, № 12.

399. Yang F.A. A systematic review and meta-analysis of the effect of phonophoresis on patients with knee osteoarthritis / F.A. Yang, H.L. Chen, C.W. Peng [et al.] // Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12, № 1. – Article ID 3254.

400. Liu Y. Impact of soft tissue around the knee on the efficacy of extracorporeal shockwave therapy in knee osteoarthritis / Y. Liu, C. Wu, C. Chen [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2022. – Vol. 101, № 50. – Article ID e32334.

401. Avendaño-Coy J. Extracorporeal shockwave therapy improves pain and function in subjects with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / J. Avendaño-Coy, N. Comino-Suárez, J. Grande-Muñoz [et al.] // Int. J. Surg. – 2020. – Vol. 82. – P. 64–75.

402. Tsokanos A. The Efficacy of Manual Therapy in Patients with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review / A. Tsokanos, E. Livieratou, E. Billis [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2021. – Vol. 57, № 7. – Article ID 0696.

403. Feng T. Effectiveness and safety of manual therapy for knee osteoarthritis: An overview of systematic reviews and meta-analyses / T. Feng, X. Wang, Z. Jin [et al.] // Front. Public Health. – 2023. – Vol. 11. – Article ID 1081238.

404. Wu Q. Efficacy of massage therapy in improving outcomes in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis / Q. Wu, J. Zhao, W. Guo [et al.] // Complement. Ther. Clin. Pract. – 2022. – Vol. 46. – Article ID 101522.

405. Mohammedsadiq H.A. Effectiveness of home-based conventional exercise and cryotherapy on daily living activities in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled clinical trial / H.A. Mohammedsadiq, M.T. Rasool [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2023. – Vol. 102, № 18. – Article ID e33678.

406. Madzia A. Sustained Acoustic Medicine Combined with A Diclofenac Ultrasound Coupling Patch for the Rapid Symptomatic Relief of Knee Osteoarthritis: Multi-Site Clinical Efficacy Study / A. Madzia, C. Agrawal, P. Jarit [et al.] // Open Orthop. J. – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 176–l85.

407. Valdes K. A systematic review of conservative interventions for osteoarthritis of the hand / K. Valdes, T. Marik [et al.] // J. Hand Ther. – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 334–351.

408. Beasley J. Conservative therapeutic interventions for osteoarthritic finger joints: A systematic review / J. Beasley, L.A. Ward, K. Knipper-Fisher [et al.] // J. Hand Ther. – 2019. – Vol. 32, № 2. – P. 153-164.

409. Ahern M. The effectiveness of physical therapies for patients with base of thumb osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis / M. Ahern, J. Skyllas, A. Wajon, J. Hush [et al.] // Musculoskelet. Sci. Pract. – 2018. – Vol. 35. – P. 46–54.

410. Flynn D.M. Chronic Musculoskeletal Pain: Nonpharmacologic, Noninvasive Treatments / D.M. Flynn [et al.] // Am. Fam. Physician. – 2020. – Vol. 102, № 8. – P. 465–477.

411. Andersen M.Ø. [Osteoarthritis of facet and sacroiliac joints] / M.Ø. Andersen, A.K. Holst, H.C. Horn [et al.] // Ugeskr. Laeger. – 2020. – Vol. 182, № 42.

412. Maicki T. PNF and manual therapy treatment results of patients with cervical spine osteoarthritis / T. Maicki, J. Bilski, E. Szczygiel, R. Trąbka [et al.] // J. Back Musculoskelet. Rehabil. – 2017. – Vol. 30, № 5. – P. 1095–1101.

413. Roddy E. Foot osteoarthritis: latest evidence and developments / E. Roddy, H.B. Menz [et al.] // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. 91–103.

414. Fernandes L. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis / L. Fernandes, K.B. Hagen, J.W.J. Bijlsma [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72, № 7. – P. 1125–1135.

415. McAlindon T.E. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T.E. McAlindon, R.R. Bannuru, M.C. Sullivan [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2014. – Vol. 22, № 3. – P. 363–388.

416. Short-Term Effect of Kinesiotaping on Chronic Nonspecific Low Back Pain and Disability: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / S. Lin, B. Zhu, G. Huang [et al.] // Phys. Ther. – 2020. – Vol. 100, № 2. – P. 238–254.

417. Hartvigsen J. What low back pain is and why we need to pay attention / J. Hartvigsen, M.J. Hancock, A. Kongsted [et al.] // Lancet. – 2018. – Vol. 391, № 10137. – P. 2356–2367.

418. Pitsillides A. The effects of cognitive behavioural therapy delivered by physical therapists in knee osteoarthritis pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Pitsillides, D. Stasinopoulos, K. Giannakou [et al.] // J. Bodyw. Mov. Ther. – 2021. – Vol. 25. – P. 157–164.

419. Lin H.M. Impact of cognitive behavior therapy on osteoarthritis-associated pain, insomnia, depression, fatigue, and physical function in patients with knee/hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / H.M. Lin, P.S. Hsieh, N.C. Chen [et al.] // Front. Med. (Lausanne). – 2023. – Vol. 9. – Article ID 1083095.

420. Kamioka H. Overview of Systematic Reviews with Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials of Balneotherapy and Spa Therapy from 2000 to 2019 / H. Kamioka, S. Nobuoka, J. Iiyama [et al.] // Int. J. Gen. Med. – 2020. – Vol. 13. – P. 429–442.

421. Antonelli M. Effects of balneotherapy and spa therapy on quality of life of patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / M. Antonelli, D. Donelli, A. Fioravanti [et al.] // Rheumatol. Int. – 2018. – Vol. 38, № 10. – P. 1807–1824.

422. Xiang J. Clinical Efficacy of Mudpack Therapy in Treating Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies / J. Xiang, D. Wu, J. Li [et al.] // Am. J. Phys. Med. Rehabil. – 2016. – Vol. 95, № 2. – P. 121-131.

423. Bartels E.M. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis / E.M. Bartels, C.B. Juhl, R. Christensen [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – Vol. 3, № 3. – Article ID CD005523.

424. Liu H. The effect of mud therapy on pain relief in patients with knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Liu, C. Zeng, S. guang Gao [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2013. – Vol. 41, № 5. – P. 1418–1425.

425. Verhagen A.P. Balneotherapy for osteoarthritis / A.P. Verhagen, S.M.A. Bierma-Zeinstra, M. Boers [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – № 4. – Article ID CD006864.

426. Maier G.S. Effectiveness of Mud-Pack Therapy and Mud-Bath Therapy in Osteoarthritis: A Systematic Review / G.S. Maier, G. Rosar, G. Dietz [et al.] // Complement. Med. Res. – 2024. – Vol. 31, № 1. – P. 30–39.

427. Zhu B. The effects of manual therapy in pain and safety of patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / B. Zhu, H. Ba, L. Kong [et al.] // Syst. Rev. – 2024. – Vol. 13, № 1. – Article ID 02467-7.

428. Shepherd M.H. The influence of manual therapy dosing on outcomes in patients with hip osteoarthritis: a systematic review / M.H. Shepherd, J. Shumway, R.T. Salvatori [et al.] // J. Man. Manip. Ther. – 2022. – Vol. 30, № 6. – P. 315–327.

429. Sampath K.K. The effects of manual therapy or exercise therapy or both in people with hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / K.K. Sampath, R. Mani, T. Miyamori [et al.] // Clin. Rehabil. – 2016. – Vol. 30, № 12. – P. 1141–1155.

430. Xu J. Effectiveness and safety of massage for chronic pain in patients with knee osteoarthritis: A protocol for systematic review and meta-analysis / J. Xu, B. Wu, S. Xie [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2022. – Vol. 101, № 3. – Article ID E28533.

431. Perlman A. Efficacy and Safety of Massage for Osteoarthritis of the Knee: a Randomized Clinical Trial / A. Perlman, S.G. Fogerite, O. Glass [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 2019. – Vol. 34, № 3. – P. 379–386.

432. Cui A. Weight change patterns across adulthood are associated with the risk of osteoarthritis: a population-based study / A. Cui, J. Zhang, H. Deng [et al.] // Aging Clin Exp Res. – 2024. – Vol. 36, № 1. – Article ID 138.

433. Nan K. Relationship of weight change patterns from young to middle adulthood with incident rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a retrospective cohort study / K. Nan, M. Zhang, S. Hu [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2024. – Vol. 14. – Article ID 1308254.

434. Salis Z. Association of Decrease in Body Mass Index With Reduced Incidence and Progression of the Structural Defects of Knee Osteoarthritis: A Prospective Multi-Cohort Study /

Z. Salis, B. Gallego, T.V. Nguyen [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2023. – Vol. 75, № 4. – P. 533–543.

435. Jiang L. Body mass index and hand osteoarthritis susceptibility: an updated meta-analysis / L. Jiang, X. Xie, Y. Wang [et al.] // Int J Rheum Dis. – 2016. – Vol. 19, № 12. – P. 1244–1254.

436. Reyes C. Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study / C. Reyes, K.M. Leyland, G. Peat [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2016. – Vol. 68, № 8. – P. 1869–1875.

437. Chen M. Life's Essential 8 and its association with osteoarthritis and disability: a cross-sectional study based on the NHANES 2005-2018 database / M. Chen, Y. Chen, C. Li // Qual Life Res. – 2024. – Vol. 33, № 11. – P. 3141–3153.

438. Li B. Exploration beyond osteoarthritis: the association and mechanism of its related comorbidities / B. Li, Z. Yang, Y. Li [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2024. – Vol. 15. – Article ID 1352671.

439. Dell'Isola A. Twenty-year trajectories of morbidity in individuals with and without osteoarthritis / A. Dell'Isola, F. Recenti, M. Englund [et al.] // RMD Open. – 2024. – Vol. 10, № 2. – Article ID e004164.

440. Sewell J. Association between arthritis and cardiovascular risk factors in community-based adults: an opportunity to target cardiovascular risk / J. Sewell, S.M. Hussain, Y. Wang [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2022. – Vol. 22, № 1. – Article ID 2674.

441. Runhaar J. The Challenges in the Primary Prevention of Osteoarthritis / J. Runhaar, S.M.A. Bierma-Zeinstra // Clin Geriatr Med. – 2022. – Vol. 38, № 2. – P. 259–271.

442. Grindstaff T.L. Neuromuscular Control Training Programs and Noncontact Anterior Cruciate Ligament Injury Rates in Female Athletes: A Numbers-Needed-to-Treat Analysis / T.L. Grindstaff, R.R. Hammill, A.E. Tuzson [et al.] // J Athl Train. – 2006. – Vol. 41, № 4. – P. 450-456.

443. Whittaker J.L. OPTIKNEE 2022: consensus recommendations to optimise knee health after traumatic knee injury to prevent osteoarthritis / J.L. Whittaker, A.G. Culvenor, C.B. Juhl [et al.] // Br J Sports Med. – 2022. – Vol. 56, № 24. – P. 1393–1405.

444. Whittaker J.L. A lifespan approach to osteoarthritis prevention / J.L. Whittaker, J. Runhaar, S. Bierma-Zeinstra [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2021. – Vol. 29, № 12. – P. 1638–1653.

445. de Melo L.R. National Osteoarthritis Strategy brief report: Prevention of osteoarthritis / L.R. de Melo, D. Hunter, L. Fortington [et al.] // Aust J Gen Pract. – 2020. – Vol. 49, № 5. – P. 273–275.

446. Gwinnutt J.M. 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases / J.M. Gwinnutt, M. Wieczorek, A. Balanescu [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2023. – Vol. 82, № 1. – P. 48–56.

447. Emery C.A. OARSI Clinical Trials Recommendations: Design and conduct of clinical trials for primary prevention of osteoarthritis by joint injury prevention in sport and recreation / C.A. Emery, E.M. Roos, E. Verhagen [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2015. – Vol. 23, № 5. – P. 815–825.

448. Ratzlaff C.R. New developments in osteoarthritis. Prevention of injury-related knee osteoarthritis: opportunities for the primary and secondary prevention of knee osteoarthritis / C.R. Ratzlaff, M.H. Liang // Arthritis Res Ther. – 2010. – Vol. 12, № 4. – Article ID AR3113.

449. Whittaker J.L. Risk factors for knee osteoarthritis after traumatic knee injury: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies for the OPTIKNEE Consensus / J.L. Whittaker, J.M. Losciale, C.B. Juhl [et al.] // Br J Sports Med. – 2022. – Vol. 56, № 24. – P. 1406–1421.

450. Jones R.K. A new approach to prevention of knee osteoarthritis: reducing medial load in the contralateral knee / R.K. Jones, G.J. Chapman, A.H. Findlow [et al.] // J Rheumatol. – 2013. – Vol. 40, № 3. – P. 309–315.

451. Hutchison L. Relationship Between Knee Biomechanics and Pain in People With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Hutchison, J. Grayson, C. Hiller [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2023. – Vol. 75, № 6. – P. 1351–1361.

452. Halstead J. Current and future advances in practice: mechanical foot pain / J. Halstead, S.E. Munteanu // Rheumatol Adv Pract. – 2023. – Vol. 7, № 3. – Article ID RKAD081.

453. Russell E.M. Lateral wedges alter mediolateral load distributions at the knee joint in obese individuals / E.M. Russell, R.H. Miller, B.R. Umberger [et al.] // J Orthop Res. – 2013. – Vol. 31, № 5. – P. 665–671.

454. Kemker B.P. Hip and Knee Bracing: Categorization, Treatment Algorithm, and Systematic Review / B.P. Kemker, R. Kankaria, N. Patel [et al.] // J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev. – 2021. – Vol. 5, № 6. – Article ID JAAOSGLOBAL-D-20-00181.

455. Lohmander L.S. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study / L.S. Lohmander, M.G. De Verdier, J. Rollof [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2009. – Vol. 68, № 4. – P. 490–496.

456. Golightly Y.M. Foot disorders associated with overpronated and oversupinated foot function: the Johnston County osteoarthritis project / Y.M. Golightly, M.T. Hannan, A.B. Dufour [et al.] // Foot Ankle Int. – 2014. – Vol. 35, № 11. – P. 1159–1165.

457. Mahiquez M.Y. Positive hindfoot valgus and osteoarthritis of the first metatarsophalangeal joint / M.Y. Mahiquez, F.V. Wilder, H.M. Stephens // Foot Ankle Int. – 2006. – Vol. 27, № 12. – P. 1055–1059.

458. Li Z. Passive stiffness of the quadriceps predicts the incidence of clinical knee osteoarthritis in twelve months / Z. Li, K.L. Leung, C. Huang [et al.] // Eur J Phys Rehabil Med. – 2023. – Vol. 59, № 1. – P. 65–74.

459. Slemenda C. Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? / C. Slemenda, D.K. Heilman, K.D. Brandt [et al.] // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 41, № 11. – P. 1951–1959.

460. Patterson B.E. Muscle strength and osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / B.E. Patterson, M.A. Girdwood, T.J. West [et al.] // Skeletal Radiol. – 2023. – Vol. 52, № 11. – P. 2085–2097.

461. Culvenor A.G. Knee extensor strength and risk of structural, symptomatic, and functional decline in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / A.G. Culvenor, A. Ruhdorfer, C. Juhl [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2017. – Vol. 69, № 5. – P. 649–658.

462. Hulshof C.T.J. The effect of occupational exposure to ergonomic risk factors on osteoarthritis of hip or knee and selected other musculoskeletal diseases: a systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury / C.T.J. Hulshof, F. Pega, S. Neupane [et al.] // Environ Int. – 2021. – Vol. 150. – Article ID 106349.

463. 4Unverzagt S. Physically demanding occupations among females and sex-related differences to develop osteoarthritis of the hip: a systematic review and meta-analysis / S. Unverzagt, A. Bergmann, K. Denny [et al.] // J Occup Med Toxicol. – 2024. – Vol. 19, № 1. – Article ID 6.

464. Bergmann A. Occupational strain as a risk for hip osteoarthritis / A. Bergmann, U. Bolm-Audorff, D. Krone [et al.] // Dtsch Arztebl Int. – 2017. – Vol. 114, № 35–36. – P. 581–588.

465. Solovieva S. Occupation, Physical Workload Factors, and Disability Retirement as a Result of Hip Osteoarthritis in Finland, 2005-2013 / S. Solovieva, T. Kontio, E. Viikari-Juntura [et al.] // J Rheumatol. – 2018. – Vol. 45, № 4. – P. 555–562.

466. Seidler A. Dose-response relationship between cumulative physical workload and osteoarthritis of the hip – a meta-analysis applying an external reference population for exposure assignment / A. Seidler, L. Lüben, J. Hegewald [et al.] // BMC Musculoskelet Disord. – 2018. – Vol. 19, № 1. – Article ID 182.

467. Jensen L.K. Hip osteoarthritis: influence of work with heavy lifting, climbing stairs or ladders, or combining kneeling/squatting with heavy lifting / L.K. Jensen // Occup Environ Med. – 2008. – Vol. 65, № 1. – P. 6–19.

468. Jensen L.K. Knee osteoarthritis: influence of work involving heavy lifting, kneeling, climbing stairs or ladders, or kneeling/squatting combined with heavy lifting / L.K. Jensen // Occup Environ Med. – 2008. – Vol. 65, № 2. – P. 72–89.

469. Vignon É. Osteoarthritis of the knee and hip and activity: a systematic international review and synthesis (OASIS) / É. Vignon, J.P. Valat, M. Rossignol [et al.] // Joint Bone Spine. – 2006. – Vol. 73, № 4. – P. 442–455.

470. Unverzagt S. Influence of physically demanding occupations on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review / S. Unverzagt, U. Bolm-Audorff, T. Frese [et al.] // J Occup Med Toxicol. – 2022. – Vol. 17, № 1. – Article ID 18.

471. Schram B. Risk factors for development of lower limb osteoarthritis in physically demanding occupations: a narrative umbrella review / B. Schram, R. Orr, R. Pope [et al.] // J Occup Health. – 2020. – Vol. 62, № 1. – Article ID e12103.

472. Wang X. Occupational Risk in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / X. Wang, T.A. Perry, N. Arden [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2020. – Vol. 72, № 9. – P. 1213–1223.

473. Nonnenmann M.W. Dairy farm worker exposure to awkward knee posture during milking and feeding tasks / M.W. Nonnenmann, D.C. Anton, F. Gerr [et al.] // J Occup Environ Hyg. – 2010. – Vol. 7, № 8. – P. 483–489.

474. Plotz B. Current Epidemiology and Risk Factors for the Development of Hand Osteoarthritis / B. Plotz, F. Bomfim, M.A. Sohail [et al.] // Curr Rheumatol Rep. – 2021. – Vol. 23, № 8. – Article ID 61.

475. Jensen V. Occupational use of precision grip and forceful gripping, and arthrosis of finger joints: a literature review / V. Jensen, H. Bøggild, J.P. Johansen // Occup Med (Oxford). – 1999. – Vol. 49, № 6. – P. 383–388.

476. Hammer P.E.C. Associations of work activities requiring pinch or hand grip or exposure to hand-arm vibration with finger and wrist osteoarthritis: a meta-analysis / P.E.C. Hammer, R. Shiri, A.I. Kryger [et al.] // Scand J Work Environ Health. – 2014. – Vol. 40, № 2. – P. 133–145.

477. Teichtahl A.J. Occupational risk factors for hip osteoarthritis are associated with early hip structural abnormalities: a 3.0 T magnetic resonance imaging study of community-based adults / A.J. Teichtahl, S. Smith, Y. Wang [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2015. – Vol. 17, № 1. – Article ID 19.

478. Российская ассоциация эндокринологов, Ассоциация ревматологов России, Российская ассоциация травматологов-ортопедов, Российская ассоциация гинекологов-эндокринологов, Российская ассоциация по остеопорозу. Остеопороз: клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/87_4 (дата обращения: 03.03.2025).

479. Geusens P.P. Osteoporosis and osteoarthritis: shared mechanisms and epidemiology / P.P. Geusens, J.P. Van Den Bergh // Current Opin Rheumatol. – 2016. – Vol. 28, № 2. – P. 97–103.

480. Qu Y. Osteoporosis and osteoarthritis: a bi-directional Mendelian randomization study / Y. Qu, S. Chen, M. Han [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2023. – Vol. 25, № 1. – Article ID 242.

481. Алексеева Л.И. Оценка эффективности и переносимости ибандроновой кислоты у больных с сочетанием остеоартроза коленных суставов и остеопороза: пилотное исследование / Л.И. Алексеева, Е.М. Зайцева, Е.П. Шарапова [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 5. – С. 30–36.

482. Sethi V. Clinical Assessment of Osteoarthritis Pain: Contemporary Scenario, Challenges, and Future Perspectives / V. Sethi, C. Anand, O. Della Pasqua [et al.] // Pain Ther. – 2024. – Vol. 13, № 3. – P. 391–408.

483. Zolio L. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis / L. Zolio, K.Y. Lim, J.E. McKenzie [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2021. – Vol. 29, № 8. – P. 1096–1116.

484. Favero M. Assessment of Neuropathic Pain in Erosive Hand Osteoarthritis / M. Favero, M. Cacciavillani, F. Ometto [et al.] // J Clin Med. – 2024. – Vol. 13, № 11. – Article ID 3244.

485. Steen Pettersen P. Peripheral and Central Sensitization of Pain in Individuals With Hand Osteoarthritis and Associations With Self-Reported Pain Severity / P. Steen Pettersen, T. Neogi, K. Magnusson [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2019. – Vol. 71, № 7. – P. 1070–1077.

486. Price D.D. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain / D.D. Price, P.A. McGrath, A. Rafii [et al.] // Pain. – 1983. – Vol. 17, № 1. – P. 45–56.

487. Bijur P.E. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department / P.E. Bijur, C.T. Latimer, E.J. Gallagher [et al.] // Acad Emerg Med. – 2003. – Vol. 10, № 4. – P. 390–392.

488. Williamson A. Pain: a review of three commonly used pain rating scales / A. Williamson, B. Hoggart // J Clin Nurs. – 2005. – Vol. 14, № 7. – P. 798–804.

489. Алексеев В. В. Боль: руководство для врачей и студентов / под ред. Н. Н. Яхно. – М. : МЕДпресс-информ, 2009.

490. Bellamy N.B.W. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee / N.B.W. Bellamy // J Rheumatol. – 1988. – P. 1833–1840.

491. Bellamy N. The WOMAC Knee and Hip Osteoarthritis Indices: development, validation, globalization and influence on the development of the AUSCAN Hand Osteoarthritis Indices / N. Bellamy // Clin Exp Rheumatol. – 2005. – Vol. 23, № 5 Suppl 39. – C. S148–S153.

492. Roos E.M. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)—development of a self-administered outcome measure / E.M. Roos, H.P. Roos, L.S. Lohmander [et al.] // J Orthop Sports Phys Ther. – 1998. – Vol. 28, № 2. – P. 88–96.

493. Бараненков А.А. Региональная адаптация шкалы оценки исходов повреждений и заболеваний коленного сустава KOOS / А.А. Бараненков, О.М. Голозубов, В.Г. Голубев, Г.Ш. Голубев [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2007. – Т. 1, № 43. – С. 26–32.

494. Nilsdotter A.K. Hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS) – Validity and responsiveness in total hip replacement / A.K. Nilsdotter, L.S. Lohmander, M. Klässbo [et al.] // BMC Musculoskelet Disord. – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 1–8.

495. Klässbo M. Hip disability and osteoarthritis outcome score. An extension of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index / M. Klässbo, E. Larsson, E. Mannevik [et al.] // Scand J Rheumatol. – 2003. – Vol. 32, № 1. – P. 46–51.

496. de Groot I.B. Validation of the Dutch version of the Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score / I.B. de Groot, M. Reijman, C.B. Terwee [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2009. – Vol. 17, № 1. – P. 132–138.

497. Thorborg K. Validity, reliability and responsiveness of patient-reported outcome questionnaires when assessing hip and groin disability: a systematic review / K. Thorborg, E.M. Roos, E.M. Bartels [et al.] // Br J Sports Med. – 2010. – Vol. 44, № 16. – P. 1186–1196.

498. Dayton M.R. Performance-based versus self-reported outcomes using the HOOS following total hip arthroplasty / M.R. Dayton, D.L. Judd, C.A. Hogan [et al.] // Am J Phys Med Rehabil. – 2016. – Vol. 95, № 2. – Article ID 132.

499. Bellamy N. Population-based normative values for the Australian/Canadian (AUSCAN) Hand Osteoarthritis Index: part 2 / N. Bellamy, C. Wilson, J. Hendrikz [et al.] // Semin Arthritis Rheum. – 2011. – Vol. 41, № 2. – P. 149–156.

500. Allen K.D. Validity, factor structure, and clinical relevance of the AUSCAN Osteoarthritis Hand Index / K.D. Allen, J.M. Jordan, J.B. Renner [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54, № 2. – P. 551–556.

501. Bellamy N. Dimensionality and clinical importance of pain and disability in hand osteoarthritis: Development of the Australian/Canadian (AUSCAN) osteoarthritis hand index / N. Bellamy, J. Campbell, B. Haraoui [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2002. – Vol. 10, № 11. – P. 855–862.

502. Bellamy N. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis: Consensus development at OMERACT III / N. Bellamy, J. Kirwan [et al.] // J Rheumatol. – 1997. – P. 799–802.

503. Dreiser R.L. Validation of an algofunctional index for osteoarthritis of the hand / R.L. Dreiser // Rev Rhum Engl Ed. – 1995. – Vol. 62, № 6. – P. 43–53.

504. Fairbank J.C.T. The Oswestry low back pain disability questionnaire / J.C.T. Fairbank, J.B. Davies, J. Couper [et al.] // Physiotherapy. – 1980. – Vol. 66, № 8. – P. 271–273.

505. Бахтадзе М.А. Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли в нижней части спины (опросник Освестри): оценка надёжности и валидности русской версии / М.А. Бахтадзе, Д.А. Болотов, К.О. Кузьминов [и др.] // Мануальная терапия. – 2016. – № 4 (64). – С. 93–98.

506. Черепанов Е.А. Русская версия опросника Освестри: культурная адаптация и валидность / Е.А. Черепанов // Хирургия позвоночника. – 2009. – № 3. – С. 93–98.

507. Bouhassira D. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) / D. Bouhassira, N. Attal, H. Alchaar [et al.] // Pain. – 2005. – Vol. 114, № 1–2. – P. 29–36.

508. Bouhassira D. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population / D. Bouhassira, M. Lantéri-Minet, N. Attal [et al.] // Pain. – 2008. – Vol. 136, № 3. – P. 380–387.

509. Freynhagen R. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain / R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel [et al.] // Curr Med Res Opin. – 2006. – Vol. 22, № 10. – P. 1911–1920.

510. Петрова М.М. Диагностика нейропатической боли: шкалы и вопросники / М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер, Е.А. Пронина [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 3. – С. 61–69.

511. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста [Электронный ресурс]. – 2020. – URL: https://static 0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/894/original/Клинические_рекомендации_Хроническая_боль.pdf (дата обращения: 06.03.2025).

512. Laires P. Inadequate Pain Relief Among Patients With Primary Knee Osteoarthritis - Analysis From The Portuguese Sample Of The Survey Of Osteoarthritis Real World Therapies (SORT) / P. Laires, J. Laíns, L. Miranda [et al.] // Value Health. – 2014. – Vol. 17, № 7. – Article ID A386.

513. Herrero-Beaumont G. Systemic osteoarthritis: the difficulty of categorically naming a continuous condition / G. Herrero-Beaumont, F. Castro-Dominguez, A. Migliore [et al.] // Aging Clin Exp Res. – 2024. – Vol. 36, № 1. – Article ID 45.

514. Collins N. J. Measures of knee function: International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Evaluation Form, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score Physical Function Short Form (KOOS-PS), Knee Outcome Survey Activities of Daily Living Scale (KOS-ADL), Lysholm Knee Scoring Scale, Oxford Knee Score (OKS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Activity Rating Scale (ARS), and Tegner Activity Score (TAS) / N. J. Collins, D. Misra, D. T. Felson [et al.] // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2011. – Vol. 63, Suppl. 11. – P. S208–S228.

Приложения

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций:

1. Лила Александр Михайлович – директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного последипломного образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, г. Москва, член Правления и президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».

2. Насонов Евгений Львович – научный руководитель федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва, президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».

3. Алексеева Людмила Ивановна – научный консультант лаборатории остеоартрита федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, г. Москва, профессор кафедры ревматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного последипломного образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».

4. Таскина Елена Александровна – заведующий лабораторией остеоартрита федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», кандидат медицинских наук, г. Москва, член Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».

5. Кашеварова Наталья Гаврииловна – научный сотрудник лаборатории остеоартрита федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», кандидат медицинских наук, г. Москва, член Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».

6. Стребкова Екатерина Александровна – старший научный сотрудник лаборатории остеоартрита федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», кандидат медицинских наук, г. Москва, член Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».

7. Савушкина Наталья Михайловна – научный сотрудник лаборатории остеоартрита федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», кандидат медицинских наук, г. Москва, член Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».

Конфликт интересов: все члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке клинических рекомендаций по полиартрозу.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с полиартрозом составлены в соответствие с требованиями по 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 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 генерализованных форм ОА.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-ревматолог;
2. Врач-травматолог-ортопед;
3. Врач по медицинской реабилитации;
4. Врач-терапевт;
5. Врач общей практики (семейный врач);
6. Врачи других специальностей, занимающихся диагностикой и ведением пациентов с ОА.

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 течения генерализованного ОА и мнения пациентов. Настоящие рекомендации учитывают накопленный российский и международный опыт ведения данных больных и базируются на клинических рекомендациях, опубликованных Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» [60], Европейской антиревматической Лиги (European League Against Rheumatism) 2019г. [132] , АКР 2019г. [98], ESCEO 2019 [100] и NICE [102].

Приложение 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 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

Приложение А2-2. 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 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 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

Приложение А2-3. 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. Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования (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)

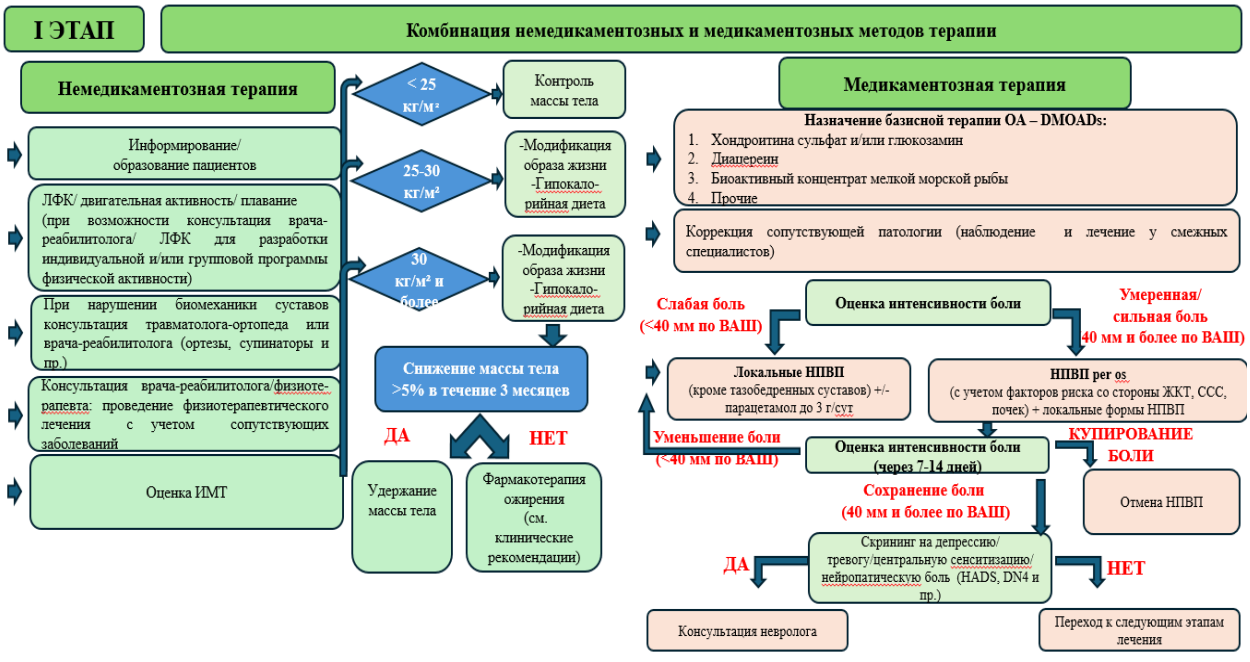
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

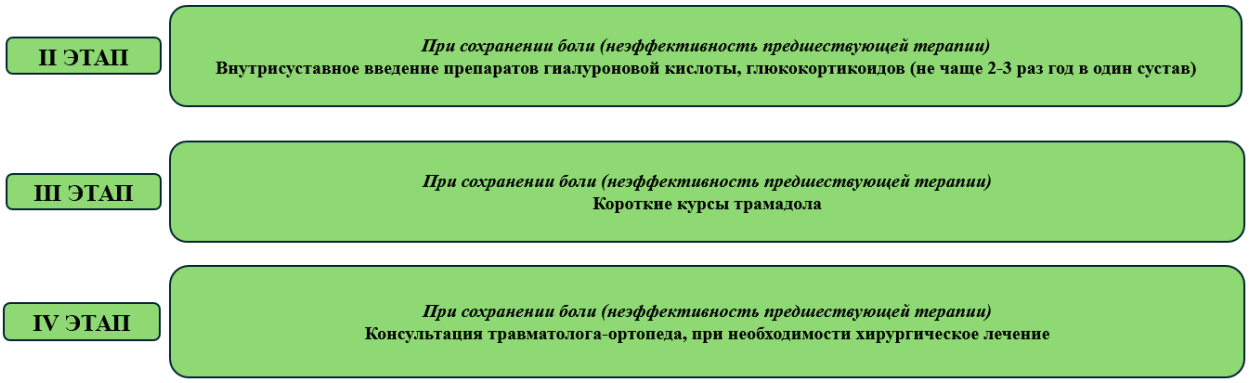
Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Ревматология» (Приказ МЗ РФ №900н от 12 ноября 2012 г.)
2. Программы Госгарантий по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи по специальности ревматология и дерматовенерология (Постановление Правительства от 19 декабря 2015 г. №1382).
3. О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы (Приказ МЗ РФ № 585н от 27 августа 2019 г.).

Приложение Б. Алгоритм лечения генерализованного ОА





Приложение В. Информация для пациента

Общее описание заболевания

Остеоартрит (остеоартроз) – это заболевание, при котором происходит нарушение процессов восстановления и разрушения тканей суставов, прежде всего в хряще, в кости, расположенной под хрящом, синовиальной оболочке, выстилающей капсулу сустава, и окружающих сустав связках и мышцах.

Существует две основные формы остеоартрита: первичный, когда не известна причина болезни, и вторичный, возникающий на фоне различных заболеваний, травм суставов. Первичный ОА развивается, как правило, после 40 лет. Наиболее частой и характерной его локализацией являются коленные, межфаланговые суставы кистей, тазобедренные суставы, позвоночник и основание первого пальца стопы. Вторичный ОА по своим клиническим проявлениям не отличается от первичного, развивается практически в любых суставах и имеет конкретную причину заболевания (часто после серьезной травмы, на фоне другого ревматического заболевания и т.д.).

Важно подчеркнуть, что остеоартрит не представляет непосредственной угрозы для жизни больного, однако его социальное значение чрезвычайно велико. Боль и нарушение функции суставов приводят к значительным страданиям, временной и стойкой потере трудоспособности, а хроническая суставная боль становится важным фактором, влияющим на прогрессирование не только самого ОА, но и сопутствующих заболеваний, прежде всего, сердечно-сосудистой системы.

Факторы риска

Остеоартрит развивается в результате взаимодействия различных факторов, основные из которых представлены ниже.

Пожилой возраст является хорошо известным предиктором развития остеоартрита. Увеличение заболеваемости с возрастом является следствием кумулятивного

воздействия различных факторов риска и биологических изменений, происходящих при старении организма.

Пол. Изучение влияния пола на распространенность и заболеваемость остеоартритом показало, что женщины, особенно после наступления менопаузы, более склонны к развитию остеоартрита ОА суставов кистей, стоп и коленных суставов.

Индекс массы тела (ИМТ). Особое место среди факторов риска развития остеоартрита (особенно коленного сустава) занимает избыточный вес. Так, у женщин с избыточным весом (ИМТ от 25 до 30 кг/м^2) почти в 2,5 раза повышается риск развития ОА коленных суставов, а при ожирении (ИМТ 30 кг/м^2 и более) – в 4,6 раза. Как правило, у пациентов с остеоартритом и избыточной массой тела (или ожирением) наблюдаются и другие проявления метаболического синдрома: артериальная гипертензия, повышение уровня мочевой кислоты в крови, нарушение толерантности к глюкозе, которые тоже способствуют более тяжелому течению заболевания.

Род занятий, физическая активность и травмы. Физическая активность, особенно лечебная физкультура, особенно полезна для суставов за счет укрепления околосуставных мышц, помогающих стабилизировать сустав, улучшения кровоснабжения, но может быть и вредной, если она создает чрезмерную нагрузку на сустав, особенно тот, который уже уязвим из-за наличия других рисков. В частности, повторяющееся монотонные нагрузки – работа, требующая стояния на коленях или на корточках, связаны с повышенным риском поражения коленных суставов, поднятие тяжестей и длительные статические нагрузки – развитием остеоартрита тазобедренных суставов.

Деформации нижних конечностей. О- или Х-образное искривление нижних конечностей почти в 4 раза увеличивают в будущем вероятность развития остеоартрита коленных суставов.

Профилактика

Профилактику ОА следует начинать с изменения образа жизни – это снижение веса при ожирении или избыточной массе тела, регулярные физические упражнения, профилактика травм при занятиях спортом, ношение стелек и др.

Контроль избыточного веса/ожирения. Для эффективной борьбы с ожирением и избыточной массой тела необходимо сочетанное применение ежедневной физической активности и диетотерапии. Суточный калораж пищи необходимо снизить на 500-700 ккал от физиологической потребности, которая рассчитывается исходя из антропометрических параметров (масса тела, возраст, пол, физическая активность в течение суток). Рацион питания должен быть сбалансирован по основным пищевым ингредиентам: белкам, жирам

и углеводам. Диеты, которые основаны на принципах голодания, научно не обоснованы, поэтому их применение не рекомендовано.

Физическая активность. Регулярная физическая активность способствует не только снижению массы тела и улучшению подвижности суставов, но и благоприятно влияет на течение сопутствующих хронических заболеваний. В частности, тренировка четырёхглавой мышцы бедра снижает риск развития ОА коленных суставов. Рекомендуется регулярная аэробная активность (например, ходьба) умеренной интенсивности не менее 150 минут в неделю. Для пожилых людей и людей с хроническими заболеваниями аэробные тренировки необходимо начинать с 30 минут в день с постепенным увеличением занятий до 60 минут. Целесообразно сочетать комбинацию силовых тренировок и аэробных упражнений с учетом функциональных требований и предпочтений пациента. Для увеличения эффективности физических нагрузок, а также снижения вероятности травматизации рекомендуется прохождение обучающего курса с инструктором или врачом-ЛФК перед переходом к основному этапу тренировок.

Коррекция биомеханических нарушений. Применение ортопедических приспособлений (ортезы, наколенники, супинаторы) направлено на снижение нагрузки на суставы. При наличии плоскостопия рекомендовано ношение ортопедических стелек и обуви, которые способствуют поддержанию свода стопы и снижают нагрузку на суставы нижних конечностей. Рекомендовано использовать обувь на устойчивом каблуке с высотой не выше 4 см с толстой, амортизирующей подошвой. Обувь должна быть подобрана по размеру и не вызывать механического сдавления стопы.

При нестабильности коленных суставов рекомендуется ношение индивидуально подобранных наколенников, которые замедляют развитие остеоартрита. При наличии О-образной деформации коленных суставов должны применяться ортезы, разгружающие внутренние отделы сустава, а при Х-образной – наружные отделы коленного сустава.

Симптомы

Основным симптомом остеоартрита является боль в суставе, которая возникает в процессе или после физической нагрузки. При более тяжелом течении заболевания боль в суставе может сохраняться и в период покоя, в ночное время. Также характерны и другие симптомы: утренняя скованность в суставе до 30 минут, «стартовые» боли (боль и скованность в суставе после периода покоя, уменьшающаяся после начала движения), ограничение объема движений, «щелчки», «хруст» при движениях, припухлость околосуставных мягких тканей.

Чаще всего при ОА вовлекаются коленные, тазобедренные и мелкие суставы кистей, которые имеют свои клинические особенности. Так, при поражении **коленного сустава** характерны «стартовые» боли, возникающие в начале ходьбы (особенно при спуске по лестнице), локализующаяся по передней и внутренней поверхностям коленного сустава и усиливающаяся при сгибании.

При ОА тазобедренных суставов боль в начале заболевания часто локализуется не в области пораженного сустава, а в паховой области, в области коленного сустава, по наружной поверхности бедра и в поясничной области. Часто пациенты жалуются на то, что им быть трудно надевать обувь или садиться в машину и выходить из нее.

Типичные клинические признаки ОА суставов кистей – боль при пальпации и движениях, а также появление костных разрастаний в области дистальных и проксимальных межфалантовых суставов (т.н. узелки Гебердена и Бушара).

Диагностика

Диагноз ОА основан на анализе жалоб пациента и данных клинического осмотра. Каких-либо специфических лабораторных признаков нет. Рентгенография суставов позволяет определить стадию заболевания, магнитно-резонансная томография выполняется при подозрении на травматическое повреждение структур сустава.

Основные принципы и подходы к лечению

Комплексная терапия ОА включает применение немедикаментозных и фармакологических методов, а при необходимости – хирургическое вмешательство. Основная задача – уменьшение/купирование боли и воспаление, улучшение движений в суставах и замедление прогрессирования болезни.

Больным ОА рекомендовано посещать школы для пациентов, в которых можно получить исчерпывающую информацию о своем заболевании, о целесообразности снижения веса, обучиться, как правильно выполнять упражнения лечебной физкультуры, модифицировать образ жизни. Специалисты разъяснят основные принципы лечения заболевания, а также ответят на ваши вопросы. В рамках данных школ проводятся профилактические беседы, обучение лечебной физкультуре, мастер-классы по скандинавской ходьбе и др.

Регулярные занятия ЛФК приводят к уменьшению боли и улучшению движений в суставах, но начинать занятия лучше всего под руководством специалиста, например, в группах здоровья. Физические упражнения при ОА должны проводиться без статических нагрузок (сидя, лежа, в бассейне). Главный принцип ЛФК – частое повторение упражнений в течение дня. Не следует делать упражнения, преодолевая боль. Выполняют упражнения медленно,

плавно, постепенно увеличивая нагрузку. Заниматься нужно не менее 30-40 минут в день, по 10-15 минут несколько раз в течение дня.

При ОА коленных суставов основными являются упражнения, способствующие укреплению мышц бедра (например, поднять выпрямленную ногу на 25 см в положении лежа на спине и удерживать ее несколько секунд); упражнения, направленные на увеличение объема движений («воздушный велосипед»); упражнения, способствующие улучшению общего аэробного состояния мышц (ходьба по ровной местности в умеренном темпе). Начинать ходить нужно с расстояния, которое не вызывает боль, и постепенно увеличивать продолжительность ходьбы до 30-60 минут (пять – семь дней в неделю). Больные также должны знать об особенностях двигательного режима при ОА, основной принцип которого заключается в разгрузке пораженного сустава. Не рекомендуется длительная ходьба, стояние на ногах, частые подъемы по лестнице. Больному с выраженной болью в суставах и ограничением движений необходима консультация специалиста по ЛФК для составления индивидуальной программы занятий.

При ОА чрезвычайно важно уменьшение нагрузки на суставы, что достигается применением различных приспособлений. Следует носить обувь на низком широком каблуке с мягкой эластичной подошвой, что позволяет уменьшить нагрузку, которая распространяется по ноге при ходьбе и травмирует хрящ. Обувь должна быть достаточно широкой и мягкой сверху. При поражении коленных суставов рекомендуется ношение наколенников, которые фиксируют суставы, уменьшают их нестабильность, замедляют прогрессирование заболевания. Для уменьшения нагрузки показано хождение с тростью, которую нужно держать в руке, противоположной пораженному суставу. Кроме того, очень важно правильно подобрать высоту трости – ее рукоятка должна находиться на уровне основания первого пальца руки. При двустороннем поражении тазобедренных или коленных суставов целесообразно хождение с помощью костылей «канадского типа». При наличии плоскостопия рекомендуется постоянное ношение стелек, изготовленных по индивидуальному заказу.

С целью уменьшения болей при ОА назначаются нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты локально (гели, кремы, мази) или системно в виде таблеток (при отсутствии противопоказаний со стороны сопутствующих заболеваний). С момента постановки диагноза всем пациентам с ОА рекомендуется назначение «хондропротекторов» (АТХ М01АХ Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты) (глюкозамина и/или хондроитина сульфат, или диацереина и др.), которые применяются длительно. Чем дольше пациент принимает

«хондропротекторы», тем ниже риски прогрессирования заболевания. В ряде случаев показано введение в полость сустава гиалуроновой кислоты (средств для замещения синовиальной жидкости*** (протезов синовиальной жидкости) на основе гиалуроновой кислоты)) (только в «сухой» сустав, в связи с чем рекомендовано до или во время инъекции использование УЗИ) или глюкокортикоидов (при наличии синовита, но не чаще чем 2-3 инъекции в год в один и тот же сустав). Выполняются также разнообразные хирургические вмешательства – от остеотомии до тотального эндопротезирования (замены) суставов.

Важно знать, что для назначения или коррекции медикаментозной терапии ОА обязательно нужно обратиться к вашему лечащему врачу, который с учетом ваших индивидуальных особенностей, сопутствующих заболеваний и факторов риска подберет наиболее эффективные и безопасные препараты. Обязательно обсуждайте со своим врачом все принимаемые лекарства, потому что даже натуральные средства, отпускаемые без рецепта, могут вызывать нежелательные эффекты. Только квалифицированный специалист может дать Вам наилучшие рекомендации и помочь избежать неприятных последствий от лечения.

Приложение Г1-Г9. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г 1. Шкалы оценки интенсивности боли

Название на русском языке: визуальная аналоговая шкала (ВАШ), числовая рейтинговая шкала (ЧРШ), вербальная ранговая шкала (ВРШ)

Оригинальное название: Visual Analog Scale, Numeric Rating Scale, Verbal Rating Scale

Источник: [486–489]

Тип (подчеркнуть): -шкала оценки

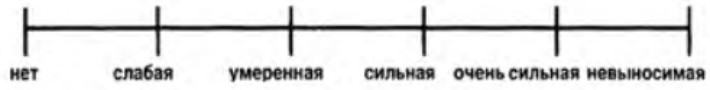
Назначение: оценка интенсивности боли

Содержание (шаблон):

Визуальная аналоговая шкала (длина отрезка – 10 см или 100 мм)

Числовая рейтинговая шкала

Вербальная ранговая шкала



Ключ (интерпретация):

До 4 баллов или 40 мм – слабая боль;

От 4 до 7 баллов или от 40 до 70 мм – боль средней интенсивности;

Более 7 баллов или 70 мм – сильная боль.

Пояснения: ЧРШ, ВРШ аналогичны ВАШ и являются её модификацией.

ВАШ. Пациент самостоятельно в присутствии врача и/или медицинского персонала проводит оценку интенсивности боли по ВАШ, которая представляет собой прямую линию – 100 мм. Начальная точка линии обозначает отсутствие боли (0 мм), конечная точка линии – невыносимую боль (100 мм), середина – умеренную боль. Пациент должен сделать на этой линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им болей в анализируемом суставе в данный момент (или в течение определенного времени, например за последнюю неделю). Расстояние между началом линии (0) и сделанной пациентом отметкой измеряют в миллиметрах.

ЧРШ представляет собой горизонтальную линию, длиной 10 см, с расположенными на ней цифрами от 0 до 10, где 0 — «отсутствие боли», 10 — «нестерпимая боль». Пациента просят отметить число от 0 до 10, соответствующее выраженности его болевых ощущений.

ВРШ состоит из прилагательных, описывающих боль и расположенных в порядке возрастания её интенсивности. Иногда пользуются шкалой, содержащей прилагательные и цифровые обозначения (0 – «нет боли» 1 - «слабая», 2 - «умеренная», 3 - «сильная», 4 - «очень сильная», 5 - «невыносимая»). Алгоритм работы такой же как с ВАШ.

Приложение Г2. Шкала FRAX

Название на русском языке: ФРАКС – Инструмент оценки риска перелома

Оригинальное название: FRAX ®

Источник: [509–511]

Тип (подчеркнуть): вопросник

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.

Приложение Г 3. Функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index)

Название на русском языке: Функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава WOMAC

Оригинальное название: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

Источник: [490,491]

Тип (подчеркнуть): - индекс

Назначение: для оценки боли, скованности и функции коленного и/или тазобедренного суставов.

Содержание (шаблон):

	Оценка по ВАШ/ЧРШ/шкале Ликерта
Оценка боли	
Ходить по ровной поверхности	
Подъем или спуск по лестнице	
Ночные боли	
Сидя или лежа	
Стоя	
Сумма	

Оценка скованности

Скованность утром	
Скованность в течение дня	
Сумма	

Затруднение повседневной деятельности

Спуск по лестнице	
Подъем по лестнице	
Встать из сидячего положения	
Стоя	
Нагибаться к полу	
Ходьба по ровной поверхности	
Входить или выходить из машины	
Ходить за покупками	
Надевать носки	
Вставать из лежачего положения	
Снимать носки	
Лежать в кровати	
Залезать, вылезать из ванной	
Сидеть	
Садиться или вставать с унитаза	

Выполнять легкую домашнюю работу	
Выполнять тяжелую домашнюю работу	
Сумма	
Суммарный индекс WOMAC	

Ключ (интерпретация): индекс WOMAC применяется не только для оценки боли, скованности и функции коленного и/или тазобедренного суставов, но и может использоваться для оценки эффективности проводимой терапии. Формат шкал для оценки каждого показателя может быть представлен в виде ВАШ, ЧРШ, 5-ти балльной шкале Ликерта. Однако большей чувствительностью по сравнению с другими форматами шкал обладает оценка по ВАШ.

Возможным диапазон баллов в зависимости от шкалы:

- при использовании ВАШ:

- подшкала «Боль» от 0 до 500 мм;
- подшкала «Скованность» от 0 до 200 мм;
- подшкала «Функциональная недостаточность» от 0 до 1700 мм.

- при использовании шкалы Ликерта:

- подшкала «Боль» от 0 до 20 баллов;
- подшкала «Скованность» от 0 до 8 баллов;
- подшкала «Функциональная недостаточность» от 0 до 68 баллов.

- при использовании ЧРШ:

- подшкала «Боль» от 0 до 50 см или баллов;
- подшкала «Скованность» от 0 до 20 см или баллов;
- подшкала «Функциональная недостаточность» от 0 до 170 см или баллов.

Пояснения: пациент самостоятельно проводит оценку состояния целевого коленного или тазобедренного сустава в течение последних суток в каждой из категорий («боль», «скованность», «затруднения повседневной деятельности») индекса WOMAC. Категория «боль» содержит 5 вопросов, «скованность» - 2 вопроса и «затруднения повседневной деятельности – 17 вопросов. На каждый вопрос пациент отвечает, например, с помощью ВАШ. В этом случае пациент должен сделать на прямой линии ВАШ (100 мм) отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им боли, скованности и затруднения в повседневной деятельности в анализируемом суставе. Расстояние между началом линии (0) и сделанной пациентом отметкой измеряют в миллиметрах. Далее врач проводит оценку полученных результатов путем суммирования показателей (в мм) в каждой категории

(WOMAC боль, WOMAC скованность и WOMAC функциональная недостаточность) и в целом, получая значения суммарного индекса WOMAC.

Приложение Г4. Шкала оценки функционального состояния коленного сустава (KOOS) (The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score).

Название на русском языке: Функциональное состояние коленного сустава

Оригинальное название: The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score

Источник: https://orthotoolkit.com/koos/[497[493,4[492,493,514]

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

Назначение: специально разработанный инструмент, разработанный для оценки мнения пациента о своем коленном суставе и связанных с ним проблемах. Оценивает у больного боль, симптомы, функцию коленного сустава, качество жизни и активность пациента в повседневной и спортивной жизни.

Содержание (шаблон):

Симптомы

При ответе на эти вопросы больной должен обобщить свои ощущения, полученные в течение прошедшей недели.

	Никогда	Изредка	Иногда	Часто	Всегда
S1. Отечен ли Ваш коленный сустав?					
S2. Ощущаете ли Вы хруст, слышите ли щелчки или другие звуки при движениях в коленном суставе?					
S3. Бывают ли у Вас блокады коленного сустава в положении сгибания или разгибания?					
	Всегда	Часто	Иногда	Изредка	Никогда
S4. Полностью ли Вы выпрямляете/разгибаете коленный сустав?					

S5. Полностью ли Вы сгибаете коленный сустав?					

Тугоподвижность

Следующие вопросы касаются оценки тугоподвижности в коленном суставе, которую больной испытывал в течение последней недели. Тугоподвижность это ощущение ограничения объема или замедления движений в коленном суставе.

	Отсутствует	Лёгкая	Умеренная	Сильная	Очень сильная
S6. Насколько выражена утренняя скованность коленного сустава?					
	Никогда	Изредка	Иногда	Часто	Всегда
S7. Как Вы оцениваете выраженность тугоподвижности коленного сустава после сидения, лежания или кратковременного отдыха в вечерние часы?					

Боль

	Никогда	Ежемесячно	Еженедельно	Ежедневно	Постоянно
P1. Как часто вы испытываете боль в коленном суставе?					
Насколько сильной была боль в коленном суставе в течение прошедшей недели при выполнении следующих движений?					
	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Сильная	Чрезвычайная
P2. Вращение/ скручивание					
P3. Полное разгибание					
P4. Полное сгибание					
P5. Ходьба по ровной поверхности					
P6. Ходьба по лестнице (подъем и спуск)					

Р7. Ночью в кровати					
Р8. Сидение или лежание					
Р9. Стояние на месте на выпрямленных ногах					

Ежедневная активность

Следующие вопросы касаются физической активности больного, а именно способности к передвижению и самообслуживанию. Для каждого из приведенных вопросов больной должен отметить степень выраженности затруднений, которые испытывал в течение прошедшей недели в связи с заболеванием коленного сустава.

	Отсутствует	Лёгкая	Умеренная	Сильная	Чрезвычайная
А1. Спуск по лестнице					
А2. Подъем по лестнице					
А3. Вставание после сидения					
А4. Стояние					
А5. Наклон к полу/подъем предметов с пола					
А6. Ходьба по ровной поверхности					
А7. Усаживание в машину/выход из машины					
А8. Поход по магазинам					
А9. Надевание носков/чулок					
А10. Вставание с кровати					
А11. Снятие носков/чулок					
А12. Лежание и переворачивание в кровати					
А13. Вхождение в ванну/ выход из ванны					
А14. Положение сидя					
А15. Усаживание на унитаз/вставание с унитаза					

A16. Выполнение тяжёлой домашней работы (перемещение тяжёлых коробок, мытье полов т.д.)					
A17. Выполнение лёгкой домашней работы (приготовление пищи, вытирание пыли и т.п.)					

Спортивная активность

Следующие вопросы имеют отношение к физической активности более высокого уровня: при занятиях спортом или при участии в подвижных играх. Для каждого из приведенных вопросов больной должен отметить степень выраженности затруднений, которые испытывал в течение прошедшей недели в связи с заболеванием коленного сустава.

	Отсутствует	Лёгкая	Умеренная	Сильная	Чрезвычайная
SP1. Сидение на корточках					
SP2. Бег					
SP3. Прыжки					
SP4. Вращение на больной ноге					
SP5. Стояние на коленях					

Качество жизни

	Никогда	Ежемесячно	Еженедельно	Ежедневно	Постоянно
Q1. Как часто Вас беспокоят проблемы с коленным суставом?					
	Нет	Слегка	Умеренно	Значительно	Полностью
Q2. Изменили ли Вы образ жизни для того, чтобы избегать действий, создающих проблемы с коленным суставом?					
	Совсем нет	Слегка	Умеренно	Сильно	Очень сильно
Q3. В какой степени Вас беспокоят проблемы с коленным суставом?					
	Нисколько	Слегка	Умеренно	Сильно	Очень сильно
Q4. Насколько осложняют Вашу жизнь проблемы с коленным суставом в целом?					

Ключ (интерпретация): оценка представляет собой процентную оценку от 0 до 100, где 0 означает экстремальные проблемы, а 100 — отсутствие проблем.

Пояснения: шкала включает в себя 42 вопроса по 5 параметрам: «симптомы и тугоподвижность», «боль», «сложность выполнения ежедневных бытовых действий», «спорт, активность на отдыхе», «качество жизни». Пациент самостоятельно или в присутствии врача отвечает на вопросы каждого подраздела, выбирая только один вариант ответа. Ответам присваиваются цифровые значения, причем 0 соответствует отсутствующему признаку (благоприятная ситуация), 4 – максимальной степени выраженности признака (наихудшая ситуация). 5 параметров оцениваются отдельно как сумма всех соответствующих элементов. Затем баллы преобразуются с помощью математической формулы в шкалу 0-100 (процент от общего возможного набранного балла), где 0 указывает на наихудшие возможные симптомы повреждения коленного сустава, а 100 – на их отсутствие.

Приложение Г5. Шкала оценки функционального состояния тазобедренного сустава

Название на русском языке: Функциональное состояние тазобедренного сустава

Оригинальное название (если есть): The Hip injury and Osteoarthritis Outcome Score

Источник: [494–498]

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

Назначение: специально разработанный инструмент, разработанный для оценки мнения пациента о своем тазобедренном суставе и связанных с ним проблемах. Оценивает у больного боль, симптомы, функцию коленного сустава, качество жизни и активность пациента в повседневной и спортивной жизни.

Симптомы

При ответе на эти вопросы больной должен обобщить свои ощущения, полученные в течение прошедшей недели. Эти вопросы касаются ощущений в тазобедренном суставе и затруднений, которые больной испытывал при движении в течение прошедшей недели.

	Никог-да	Изред-ка	Иногда	Часто	Всегда
S1. Ощущаете ли Вы хруст, слышите ли щелчки или другие звуки при движении в тазобедренном суставе?					

	Нет	Лёгкие	Умеренные	Сильные	Очень сильные
S2. Испытываете ли Вы затруднения, разводя ноги широко в стороны?					
S3. Испытываете ли Вы затруднения при ходьбе?					

Тугоподвижность

Следующие вопросы касаются оценки тугоподвижности в тазобедренном суставе, которую больной испытывал в течение последней недели. Тугоподвижность - это ощущение ограничения объема или замедления движений в тазобедренном суставе.

	Отсутствует	Лёгкая	Умеренная	Сильная	Очень сильная
S4. Насколько выражена утренняя скованность тазобедренного сустава?					
	Отсутствует	Лёгкая	Умеренная	Сильная	Очень сильная
S5. Как Вы оцениваете выраженность тугоподвижности тазобедренного сустава после сидения, лежания или кратковременного отдыха в течении дня?					

Боль

	Никогда	Ежемесячно	Еженедельно	Ежедневно	Постоянно
P1. Как часто вы испытываете боль в тазобедренном суставе?					
Насколько сильной была боль в тазобедренном суставе в течение прошедшей недели при выполнении следующих движений?					
	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Сильная	Чрезвычайная
P2. Полное выпрямление бедра					
P3. Полное сгибание бедра					
P4. Ходьба по ровной поверхности					

P5. Ходьба по лестнице (подъем и спуск)					
P6. Ночью в кровати					
P7. Сидение или лежание					
P8. Стояние на месте на выпрямленных ногах					
P9. Ходьба по твердой поверхности (асфальт, бетон и т.п.)					
P10. Ходьба по неровной поверхности					

Ежедневная активность

Следующие вопросы касаются физической активности больного, а именно способности к передвижению и самообслуживанию. Для каждого из приведенных вопросов больной должен отметить степень выраженности затруднений, которые испытывал в течение прошедшей недели в связи с заболеванием тазобедренного сустава.

	Отсутствует	Лёгкая	Умерен-ная	Сильная	Чрезвычайная
A1. Спуск по лестнице					
A2. Подъем по лестнице					
A3. Вставание из положения сидя					
A4. Стояние					
A5. Наклон к полу/подъем предметов с пола					
A6. Ходьба по ровной поверхности					
A7. Усаживание в машину/выход из машины					
A8. Поход по магазинам					
A9. Надевание носков /чулок					
A10. Вставание с кровати					
A11. Снятие носков/чулок					
A12. Лежание и переворачивание в кровати					
A13. Вхождение в ванну/ выход из ванны					

A14. Положение сидя					
A15. Усаживание на унитаз/вставание с унитаза					
A16. Выполнение тяжелой домашней работы (перемещение тяжелых коробок, мытье полов и т.д.)					
A17. Выполнение легкой домашней работы (приготовление пищи/вытирание пыли и т.д.)					

Спортивная активность

Следующие вопросы имеют отношение к физической активности более высокого уровня: при занятиях спортом или при участии в подвижных играх. Для каждого из приведенных вопросов больной должен отметить степень выраженности затруднений, которые испытывал в течение прошедшей недели в связи с заболеванием тазобедренного сустава.

	Отсутствует	Лёгкая	Умеренная	Сильная	Чрезвычайная
SP1. Сидение на корточках					
SP2. Бег					
SP3. Поворот/ вращение на больной ноге					
SP.4 Ходьба по неровной поверхности					

Качество жизни

	Никогда	Ежемесячно	Еженедельно	Ежедневно	Постоянно
Q1. Как часто Вас беспокоят проблемы с тазобедренным суставом?					
	Нет	Слегка	Умеренно	Значительно	Полностью
Q2. Изменили ли Вы образ жизни для того, чтобы избегать действий,					

создающих проблемы с тазобедренным суставом?					
	Совсем нет	Слегка	Умерен-но	Сильно	Очень сильно
Q3. В какой степени Вас беспокоят проблемы с тазобедренным суставом?					
	Нисколько	Слегка	Умерен-но	Сильно	Очень сильно
Q4. Насколько осложняют Вашу жизнь проблемы с тазобедренным суставом в целом?					

Ключ (интерпретация): оценка представляет собой процентную оценку от 0 до 100, где 0 означает экстремальные проблемы, а 100 — отсутствие проблем.

Пояснения: Шкала включает в себя 40 вопросов по 5 параметрам: «симптомы и тугоподвижность», «боль», «сложность выполнения ежедневных бытовых действий», «активность, спорт и активный отдых», «качество жизни». Пациент самостоятельно или в присутствии врача отвечает на вопросы каждого подраздела, выбирая только один вариант ответа. Ответам присваиваются цифровые значения, причем 0 соответствует отсутствующему признаку (благоприятная ситуация), 4 – максимальной степени выраженности признака (наихудшая ситуация). 5 параметров оцениваются отдельно как сумма всех соответствующих элементов. Затем баллы преобразуются в шкалу 0-100 (процент от общего возможного набранного балла), где 0 указывает на наихудшие возможные симптомы повреждения тазобедренного сустава, а 100 – на их отсутствие.

Приложение Г6. Функциональный индекс по оценке ОА суставов кистей (AUSCAN) (The Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index)

Название на русском языке: Функциональный индекс по оценке ОА суставов кистей AUSCAN

Оригинальное название: Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index

Источник: [499–502]

Тип - индекс

Назначение: оценка клинических проявлений (боль, скованность, нарушение функции) у пациентов с ОА суставов кистей. Применяется в клинической практике и протоколах исследований, а также для оценки эффективности терапии.

Содержание (шаблон):

Оценка боли:	Оценка по ВАШ/ ЧРШ/ шкале Ликерта
1.В состоянии покоя (т.е. когда Вы не пользуетесь руками)?	
2.Когда Вы крепко держите предметы пальцами рук?	
3.Когда Вы поднимаете предметы руками?	
4. Когда Вы поворачиваете предметы руками?	
5.Когда Вы сжимаете предметы руками?	
Сумма	
Оценка скованности:	
6. Насколько остро Вы ощущаете скованность в кистях своих рук утром, сразу после пробуждения? (в течение последних 48 часов)	
Сумма	
Затруднения в повседневной деятельности:	
7.Поворачивать водопроводный кран?	
8.Поворачивать круглую дверную или иную ручку?	
9. Застегивать пуговицы?	
10. Застегивать замки ювелирных изделий (например, часов, серег, запонок, бус, брошей, браслетов?	
11. Открывать новую стеклянную банку?	
12. Нести полный ковш одной рукой?	
13. Очищать овощи/фрукты от кожуры?	
14. Поднимать большие тяжелые предметы?	
15. Выкручивать выстиранное белье?	
Сумма	
Суммарный индекс AUSCAN	

Ключ (интерпретация): индекс применяется не только для оценки боли, скованности и функции при ОА суставов кистей, но и может использоваться для оценки эффективности проводимой терапии. Формат шкал для оценки каждого показателя может быть

представлен в виде ВАШ, ЧРШ, 5-ти балльной шкале Ликерта. Однако большей чувствительностью по сравнению с другими форматами шкал обладает оценка по ВАШ.

Пояснения: индекс содержит 15 вопросов, касающихся болевых ощущений, скованности и нарушения функции в суставах кисти за последние 48ч. Пациент заполняет анкету самостоятельно. На каждый вопрос пациент отвечает, например, с помощью ВАШ. В этом случае пациент должен сделать на прямой линии ВАШ (100 мм) отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им боли, скованности и затруднения в повседневной деятельности в мелких суставах кистей. Расстояние между началом линии (0) и сделанной пациентом отметкой измеряют в миллиметрах. Далее врач проводит оценку полученных результатов путем суммирования показателей (в мм) в каждой категории (AUSCAN боль, AUSCAN скованность и AUSCAN функциональная недостаточность) и в целом, получая значения суммарного индекса AUSCAN.

Приложение Г7. Индекс для оценки функции кисти (FIHOA) (functional Index of Hand OA)

Название на русском языке: Индекс для оценки функции кисти (FIHOA или индекс Драйзера)

Оригинальное название: Functional Index for Hand Osteoarthritis or Dreiser’s index

Источники: [503]

Тип (подчеркнуть): - индекс

Назначение: оценка степени нарушения функций при ОА кисти. Применяется в клинической практике и протоколах исследований, а также для оценки эффективности терапии.

Содержание (шаблон):

1.	Можете ли вы поворачивать ключ в замке?	0	1	2	3
2.	Можете ли вы резать мясо ножом?	0	1	2	3
3.	Можете ли вы резать ткань или бумагу ножницами?	0	1	2	3
4.	Можете ли вы поднять полную бутылку?	0	1	2	3
5.	Можете ли вы сжимать кулаки?	0	1	2	3
6.	Можете ли вы завязывать узел?	0	1	2	3
7.	Для женщин: можете и вышить? Для мужчин: можете ли вы пользоваться отверткой?	0	1	2	3
8.	Можете ли вы застегивать пуговицы?	0	1	2	3
9.	Можете ли вы писать длительное время (10 минут)?	0	1	2	3

10.	Сможете ли вы обменяться рукопожатием?	0	1	2	3

Ключ (интерпретация):

0 – возможно без затруднений;

1 – возможно с незначительными трудностями;

2 – возможно с существенными трудностями;

3 – невозможно.

Пояснение: FIHOA оценивает функциональные нарушения, связанные с ОА суставов кисти, по шкале от 0 (отсутствие функциональных нарушений) до 30 баллов (максимальное нарушение). Состоит из 10 вопросов, оцениваемых по 4-балльной шкале. Он оценивает функциональное влияние ОА этой локализации на повседневную жизнь пациента.

Приложение Г8. Индекс Освестри (Oswestry)

Название на русском языке: Индекс Освестри

Оригинальное название: The Oswestry Disability Index

Источники: [504–506]

Тип (подчеркнуть): - вопросник

Назначение: оценка степени нарушения функций (жизнедеятельности) при хронической боли в нижней части спины.

Содержание (шаблон):

Этот вопросник предназначен для получения информации о том, в какой степени боль в спине или ноге повлияла на Вашу повседневную жизнь	
Пожалуйста, дайте ответ по каждому разделу и пометьте в каждом разделе только один квадратик, который имеет отношение к Вам.	
Мы понимаем, что в каждом разделе к Вам могут иметь отношение два утверждения. Но, пожалуйста, сделайте отметку только в том квадратике, который наиболее точно описывает Вашу проблему.	
Раздел 1. Интенсивность боли.	
• В настоящий момент у меня нет боли.	
• В настоящий момент боль очень лёгкая.	
• В настоящий момент боль умеренная.	
• В настоящий момент боль довольно сильная.	

Этот вопросник предназначен для получения информации о том, в какой степени боль в спине или ноге повлияла на Вашу повседневную жизнь	
• В настоящий момент боль очень сильная.	
• В настоящий момент боль наихудшая из всех болей, которые только можно себе представить.	
Раздел 2. Самообслуживание (умывание, одевание и т. д.)	
• Я могу обслуживать себя нормально без существенной боли.	
• Я могу обслуживать себя нормально с некоторой болью.	
• Самообслуживание причиняет мне боль; я медлителен и осторожен.	
• Я нуждаюсь в некоторой помощи, но в основном справляюсь самостоятельно.	
• Чтобы обслужить себя я нуждаюсь в ежедневной помощи.	
• Я не могу одеться, с трудом умываюсь и остаюсь в постели.	
Раздел 3. Подъем тяжести.	
• Я могу поднимать тяжёлые предметы без существенной боли.	
• Я могу поднимать тяжёлые предметы с некоторой болью.	
• Боль мешает мне поднимать тяжёлые предметы с пола, но я могу справиться, если они расположены удобно, например, на столе.	
• Боль мешает мне поднимать тяжёлые предметы с пола, но я могу справиться с лёгкими предметами или предметами средней тяжести, если они удобно расположены.	
• Я могу поднимать только очень лёгкие предметы.	
• Я вовсе не могу ни поднять, ни перенести что-либо.	
Раздел 4. Ходьба.	
• Боль не мешает мне ходить на любые расстояния.	
• Боль мешает мне ходить на расстояние больше 1 км.	
• Боль мешает мне ходить на расстояние больше 500 метров.	

Этот вопросник предназначен для получения информации о том, в какой степени боль в спине или ноге повлияла на Вашу повседневную жизнь	
• Боль мешает мне ходить на расстояние больше 100 метров.	
• Я могу ходить, только опираясь на трость, костыли или ходунки.	
• Я с трудом добираюсь до туалета и большую часть времени остаюсь в постели.	
Раздел 5. Положение сидя.	
• Я могу сидеть на любом стуле столько, сколько захочу.	
• Я могу сидеть столько, сколько захочу, только на моём любимом стуле.	
• Боль мешает мне сидеть больше 1 часа.	
• Боль мешает мне сидеть больше 30 минут.	
• Боль мешает мне сидеть больше 10 минут.	
• Из-за боли я вообще не могу сидеть.	
Раздел 6. Положение стоя.	
• Я могу стоять столько, сколько захочу, без существенной боли.	
• Я могу стоять столько, сколько захочу, с некоторой болью.	
• Боль мешает мне стоять больше 1 часа.	
• Боль мешает мне стоять больше 30 минут.	
• Боль мешает мне стоять больше 10 минут.	
• Из-за боли я вообще не могу стоять.	
Раздел 7. Сон.	
• Мой сон никогда не прерывается из-за боли.	
• Иногда мой сон прерывается из-за боли.	
• Из-за боли я сплю меньше 6 часов.	
• Из-за боли я сплю меньше 4 часов.	

Этот вопросник предназначен для получения информации о том, в какой степени боль в спине или ноге повлияла на Вашу повседневную жизнь	
• Из-за боли я сплю меньше 2 часов.	
• Из-за боли я вообще не могу уснуть.	
Раздел 8. Сексуальная жизнь.	
• Моя сексуальная жизнь нормальна и не причиняет существенной боли.	
• Моя сексуальная жизнь нормальна, но причиняет небольшую боль.	
• Моя сексуальная жизнь почти нормальна, но очень болезненна.	
• Моя сексуальная жизнь сильно ограничена болью.	
• Из-за боли я почти лишен/лишена сексуальной жизни.	
• Боль лишает меня сексуальной жизни.	
Раздел 9. Образ жизни.	
• Я веду активный образ жизни без существенной боли.	
• Я веду активный образ жизни с некоторой болью.	
• Боль не особенно влияет на мой образ жизни, но ограничивает наиболее активную деятельность, например, занятия спортом и т.п.	
• Из-за боли моя активность ограничена; я выхожу из дома реже, чем обычно.	
• Из-за боли моя активность ограничена пределами дома.	
• Из-за боли моя активность полностью ограничена	
Раздел 10. Поездки, путешествия.	
• Я могу поехать куда угодно без боли.	
• Я могу поехать куда угодно с некоторой болью.	
• Боль довольно сильная, но я могу выдержать двухчасовую поездку.	
• Из-за боли я могу выдержать поездку, длящуюся не больше 1 часа.	
• Из-за боли я могу выдержать поездку, длящуюся не больше 30 минут.	

Этот вопросник предназначен для получения информации о том, в какой степени боль в спине или ноге повлияла на Вашу повседневную жизнь	
• Я могу доехать только до врача или до больницы.	

Ключ (интерпретация): индекс Освестри состоит из 10 разделов. В каждом разделе первый ответ -минимальный балл (0), последующие ответы соответственно 1,2,3,4 и 5 баллов

Пояснения: в случае, когда заполнены все 10 разделов, индекс Освестри высчитывается так: сумма набранных баллов / 50 (максимально возможное количество баллов) х 100 =. Если один из разделов не заполнен или не поддается оценке (например, сексуальная жизнь), индекс Освестри высчитывается так: сумма набранных баллов / 45 (максимально возможное количество баллов) х 100 =. Чем больше индекс, тем значительнее нарушена жизнедеятельность. С помощью вопросника возможна также оценка состояния пациента в динамике, например, на фоне терапии.

Приложение Г9. Диагностический опросник невропатической боли (ДН 4)

Название на русском языке: диагностический опросник невропатической боли (ДН4)

Оригинальное название: Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4)

Источники: [507, 508]

Тип (подчеркнуть): вопросник

Назначение: определение невропатической боли или невропатического компонента боли при смешанных ноцицептивно-невропатических болевых синдромах.

Содержание (шаблон):

Опросник состоит из двух блоков. Первый заполняется на основании опроса пациента, второй – на основании клинического осмотра. Первый блок позволяет оценить позитивные сенсорные симптомы, второй блок - выявить аллодинию и негативные сенсорные симптомы.

Вопрос 1: соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

1. Ощущение жжения	да	нет
2. Болезненное ощущение холода	да	нет
3. Ощущение как от ударов током	да	нет

Вопрос 2: Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек	да	нет

5. Покалыванием	да	нет
6. Онемением	да	нет
7. Зудом	да	нет

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Вопрос 3: Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

8. Пониженная чувствительность к прикосновению	да	нет
9. Пониженная чувствительность к покалыванию	да	нет

Вопрос 4: Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации?

10. Пониженная чувствительность к прикосновению	да	нет

Ключ (интерпретация): 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 Г10. Вопросник боли Pain DETECT

Название на русском языке: вопросник Pain DETECT

Оригинальное название: questionnaire Pain DETECT

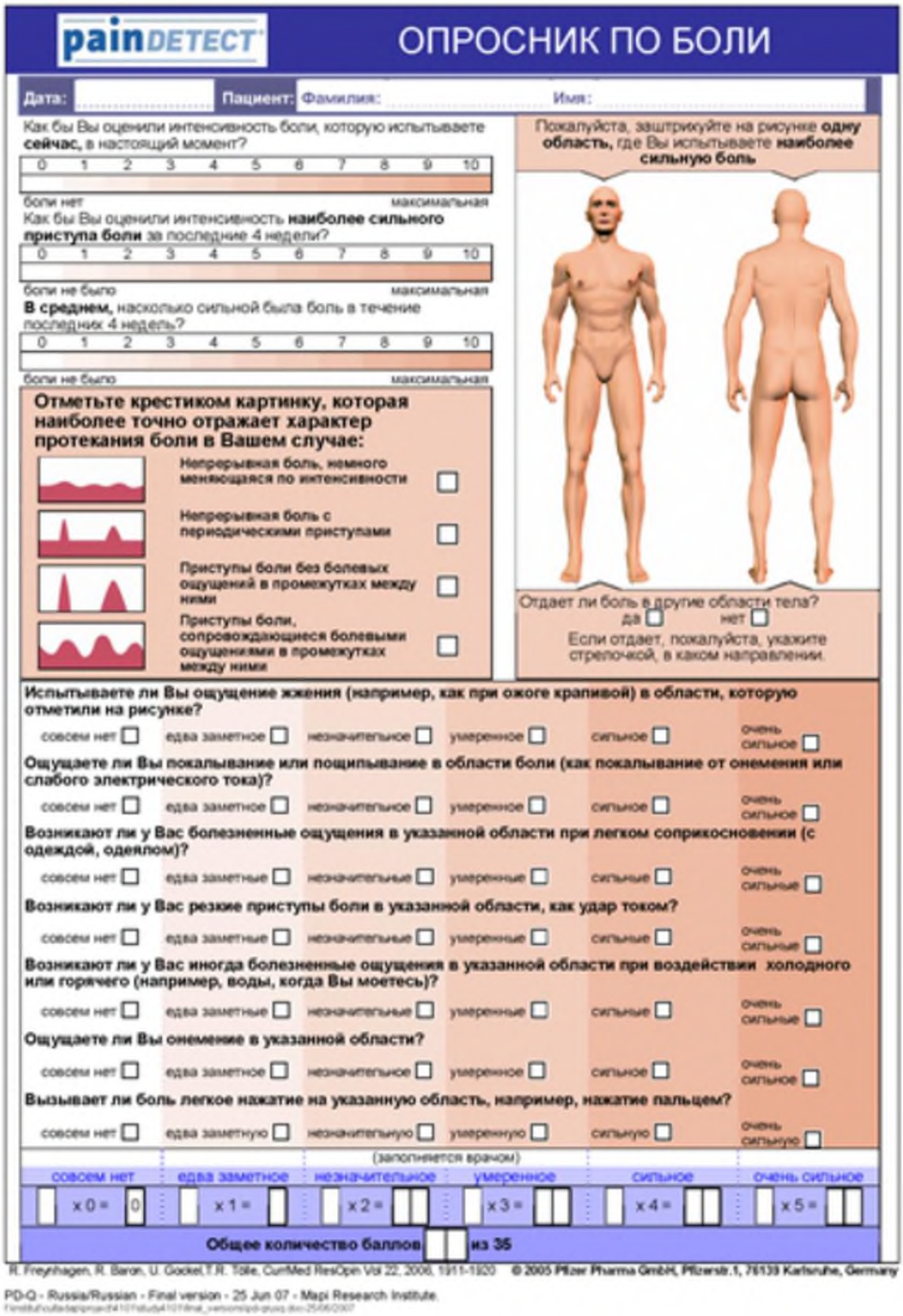
Источник: [509–511]

Тип (подчеркнуть):

- вопросник

Назначение: оценка характера течения боли и диагностика невропатического компонента боли.

Содержание (шаблон):



painDETECT

ОПРОСНИК ПО БОЛИ

Дата: ..... Пациент: Фамилия: Имя:

Как бы Вы оценили интенсивность боли, которую испытываете **сейчас**, в настоящий момент?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

боли нет — максимальная

Как бы Вы оценили интенсивность **наиболее сильного приступа боли** за последние 4 недели?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

боли не было — максимальная

В среднем, насколько сильной была боль в течение последних 4 недель?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

боли не было — максимальная

Отметьте крестиком картинку, которая наиболее точно отражает характер протекания боли в Вашем случае:

- Непрерывная боль, немного меняющаяся по интенсивности ☐
- Непрерывная боль с периодическими приступами ☐
- Приступы боли без болевых ощущений в промежутках между ними ☐
- Приступы боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в промежутках между ними ☐

Пожалуйста, заштрихуйте на рисунке **одну область**, где Вы испытываете **наиболее сильную боль**

Отдает ли боль в другие области тела? да ☐ нет ☐

Если отдает, пожалуйста, укажите стрелочкой, в каком направлении.

Испытываете ли Вы ощущение жжения (например, как при ожоге крапивой) в области, которую отметили на рисунке?

совсем нет ☐ едва заметное ☐ незначительное ☐ умеренное ☐ сильное ☐ очень сильное ☐

Ощущаете ли Вы покалывание или пощипывание в области боли (как покалывание от онемения или слабого электрического тока)?

совсем нет ☐ едва заметное ☐ незначительное ☐ умеренное ☐ сильное ☐ очень сильное ☐

Возникают ли у Вас болезненные ощущения в указанной области при легком соприкосновении (с одеждой, одеялом)?

совсем нет ☐ едва заметные ☐ незначительные ☐ умеренные ☐ сильные ☐ очень сильные ☐

Возникают ли у Вас резкие приступы боли в указанной области, как удар током?

совсем нет ☐ едва заметные ☐ незначительные ☐ умеренные ☐ сильные ☐ очень сильные ☐

Возникают ли у Вас иногда болезненные ощущения в указанной области при воздействии холодного или горячего (например, воды, когда Вы моетесь)?

совсем нет ☐ едва заметные ☐ незначительные ☐ умеренные ☐ сильные ☐ очень сильные ☐

Ощущаете ли Вы онемение в указанной области?

совсем нет ☐ едва заметное ☐ незначительное ☐ умеренное ☐ сильное ☐ очень сильное ☐

Вызывает ли боль легкое нажатие на указанную область, например, нажатие пальцем?

совсем нет ☐ едва заметную ☐ незначительную ☐ умеренную ☐ сильную ☐ очень сильную ☐

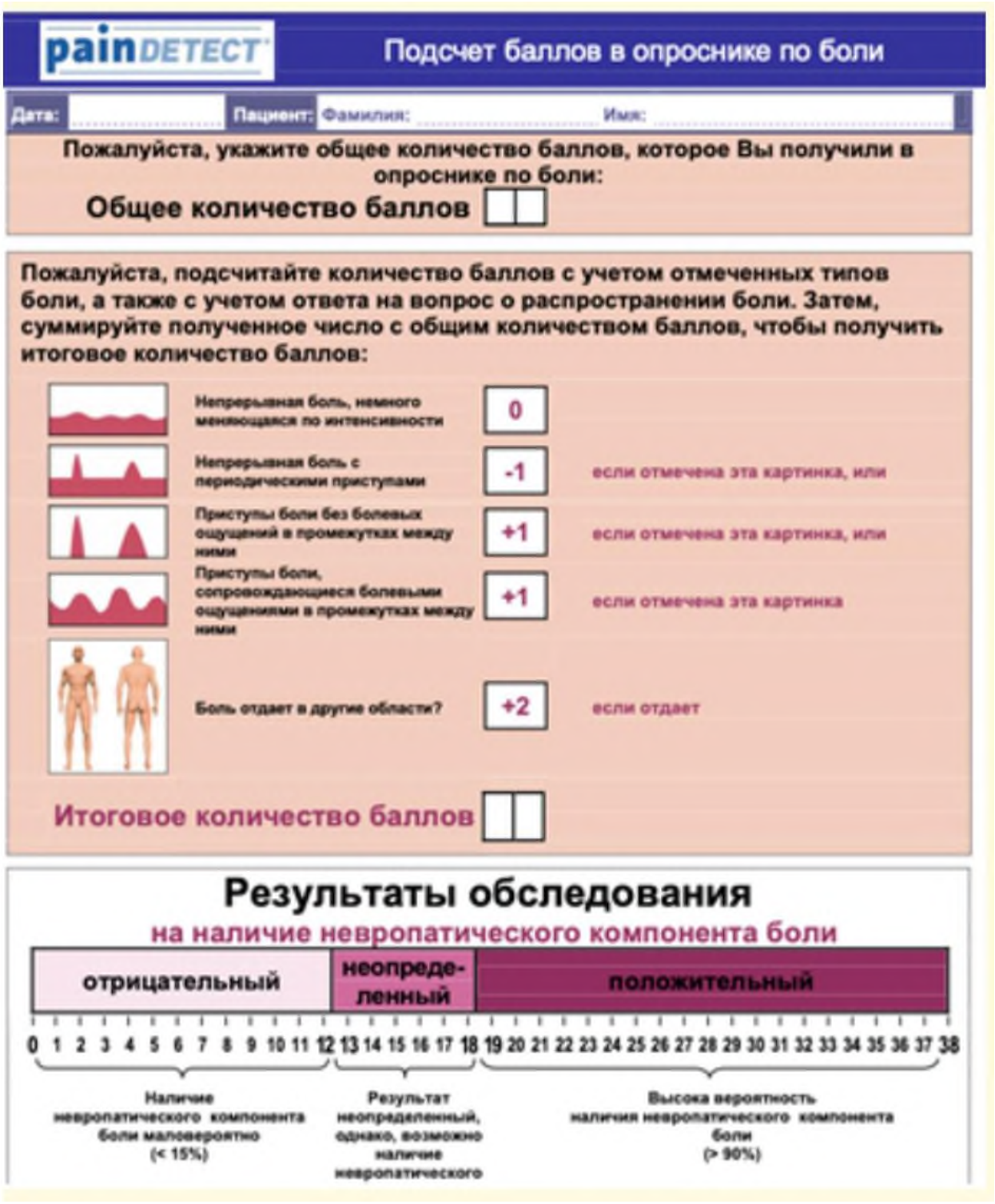
(заполняется врачом)

совсем нет	едва заметное	незначительное	умеренное	сильное	очень сильное
x 0 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =

Общее количество баллов ___ из 35

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle. CurrMed ResOpin Vol 22, 2006, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

PD-Q - Russia/Russian - Final version - 25 Jun 07 - Mapi Research Institute



Ключ (интерпретация): сумма 19 баллов и выше свидетельствует о наличии выраженного невропатического компонента

Пояснения: вопросник предназначен для заполнения врачом и объединяет в себе схему распределения болевых расстройств в виде картинки со шкалой ВАШ и опросником, направленным на выявление спонтанных и вызванных симптомов нейропатической боли. Также при помощи рисунка оценивается характер течения боли: постоянный, приступообразный, постоянный с приступами и т. д. Pain DETECT включает в себя 9

пунктов: 7 пунктов оценивают интенсивность сенсорных ощущений в диапазоне от «совсем нет» до «очень сильно», 2 пункта при помощи рисунка оценивают иррадиацию болей и временные характеристики индивидуального болевого паттерна. Выраженность каждого симптома оценивается в баллах, затем высчитывается общий балл. Вопросник наиболее полно отражает все возможные параметры боли и позволяет очень наглядно отслеживать картину болевого синдрома в динамике.

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Болезнь Лайма у взрослых
(иксодовые клещевые боррелиозы)

МКБ 10: **A69.2**
Год утверждения 2025
Частота пересмотра): пересмотр каждые 3 года
Возрастная группа: взрослые

ID:

URL:

Разработчик клинической рекомендации:

Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского (НАСИБ);

Утверждены

_28 ноября_2025 г.

Председатель НАСИБ,
академик РАН, профессор

А.В.Горелов

Согласованы

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации

13 ноября_2025_ г.

Оглавление

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
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .. 17
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 19
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .. 19
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 21
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 31
2.4. Инструментальные диагностические исследования 34
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению метолов лечения 39
3.1 Режим, диета 40
3.2. Консервативное лечение 41
3.3 Хирургическое лечение 43
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 43
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 44
5.1 Специфическая профилактика Лайм-боррелиоза 44
5.2 Неспецифическая профилактика Лайм-боррелиоза 45
5.3 Диспансерное наблюдение 46

6. Организация оказания медицинской помощи 46
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 48
8. Критерии оценки качества медицинской помощи 49
Список литературы 51
Приложение А 1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 58
Приложение А2 Методология разработки клинических рекомендаций 59
Приложение А 3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 61
Этапы серологической диагностики Лайм-боррелиоза 63
Дифференциальная диагностика Лайм-боррелиоза с другими заболеваниями, переносимыми иксодовыми клещами 63
Дифференциальная диагностика Лайм-боррелиоза с другими спирохетозами 64
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 65
Приложение В. Информация для пациента 66
Приложение Г. Шкала Глазго (ШКГ) GlasgowComaScale 68

Список сокращений

БАВ – биологически активные вещества

БЛ – болезнь Лайма

ВИ – взвешенное изображение

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВП – вызванные потенциалы

ДВС - Диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДЭМ – диссеминированный энцефаломиелит

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗВП – зрительные вызванные потенциалы

ИКБ – иксодовые клещевые боррелиозы

ИП – импульсная последовательность

ИТШ - Инфекционно-токсический шок

ИФА - Иммуноферментный анализ

КЭ – клещевой энцефалит

ЛБ - лайм-боррелиоз

МЗ РФ - Министерство здравоохранения Российской Федерации

МКБ-10 - Международная классификация болезней, травм, и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра

ММЭ – множественная мигрирующая эритема

МРТ – магнитно-резонансная томография

МЭ – мигрирующая эритема

М-РСК – модифицированная реакция связывания комплемента

НБ – нейроборрелиоз

НПВС – нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

НРИФ – реакция непрямой иммунофлюоресценции

ОАК - Общий (клинический) анализ крови

ОАМ - Общий (клинический) анализ мочи

ОМС - Обязательное медицинское страхование граждан

ПМУ - Простая медицинская услуга

ПНС – периферическая нервная система

ПЦР - Полимеразная цепная реакция

РИФ - Реакция иммунофлюоресценции

РКИ - рандомизированные контролируемые исследования

РНГА - Реакция непрямой гемагглютинации

РСК – реакция связывания комплемента

СМ – серозные менингиты

ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы

ФЗ - Федеральный закон

ХААД – хронический атрофический акродерматит

ЦНС – центральная нервная система

ЦС III – цефалоспорины 3-го поколения

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМГ – электронейромиография

Эхо-КГ – эхокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

IFN-γ – гамма интерферон

B.b. – Borrelia burgdorferi

IDSA - Infectious Diseases Society of America

Ig A, M, G, E – иммуноглобулины класса A, M, G, E

IL-1, 2, 4, 8 – интерлейкин 1, 2, 4, 8

ILADS - International Lyme and Associated Diseases Society

Osp A, B, C, D, E, F – протеины поверхностной мембраны

NICE - National Institute for Health Care & Excellence

TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа

TBEV -Tick-borne encephalitis virus (вирус клещевого энцефалита)

Термины и определения

Природно-очаговые болезни – это четко очерченная группа заболеваний, характеризующаяся специфическими чертами эпидемического процесса. Это болезни диких животных, возбудители которых обладают полипатогенностью и могут передаваться человеку, вызывая у него заболевания.

Природный очаг болезни – это территория определенного ландшафта, где имеются восприимчивые теплокровные позвоночные, возбудитель, переносчики, и, при наличии благоприятных факторов окружающей среды, осуществляется циркуляция возбудителя. Природные очаги существуют независимо от человека. В составе природного очага могут быть возбудители нескольких болезней, а также разные виды восприимчивых к этим болезням животных.

Антропургические очаги – (созданные человеком) очаги, как сочлены природных очагов на территориях, освоенных человеком в пределах городов, деревень и других поселений.

Энзоотичность (эндемичность) – связь с определенной территорией, с определенными климатогеографическими условиями.

Зооантропонозы –инфекционные заболевания, развивающиеся у человека в результате взаимодействия с популяцией животных, в которой циркулирует возбудитель.

Трансмиссивный механизм передачи инфекции – механизм передачи инфекции, при котором возбудитель инфекции находится в кровеносной системе и лимфе, передается при укусах специфических и неспецифических переносчиков: укусе кровососущего членистоногого (насекомого или клеща). Необходимо, чтобы переносчик переносил возбудителя непосредственно от источника инфекции к восприимчивому организму.

Алиментарный механизм передачи инфекции – механизм передачи инфекции, при котором проникновение возбудителя в восприимчивый организм происходит через рот, главным образом при заглатывании пищи (алиментарный путь).

Инкубационный период — это промежуток времени от момента заражения до появления первых клинических симптомов заболевания

Спинномозговая жидкость (лат. liquor cerebrospinalis, цереброспинальная жидкость, ликвор) – жидкость, постоянно циркулирующая в желудочках головного мозга, ликворопроводящих путях, субарахноидальном (подпаутинном) пространстве головного и
спинного мозга.

Геновид: Элементарный вид

Цитокины: Группа полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и

регуляции защитных реакций организма (интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, хемокины, трансформирующие ростовые факторы и др.). К главным свойствам цитокинов, объединяющих их в самостоятельную систему регуляции, относится плейотропизм и взаимозаменяемость биологического действия, индуцибельный (в основном) характер синтеза, отсутствие антигенной специфичности действия, саморегуляция продукции и формирование цитокиновой сети.

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.

Зооантропонозы – инфекционные заболевания, развивающиеся у человека в результате взаимодействия с популяцией животных, в которой циркулирует возбудитель.

Нозологическая форма - совокупность клинических, лабораторных и инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать заболевание (отравление, травму, физиологическое состояние) и отнести его к группе состояний с общей этиологией и патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению и коррекции состояния.

Уровень достоверности доказательств – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Болезнь Лайма (синонимы: Лайм-боррелиоз, иксодовые клещевые боррелиозы, клещевой боррелиоз, боррелиоз Лайма, клещевой системный боррелиоз) - группа инфекционных трансмиссивных природно-очаговых заболеваний, вызываемых бактериями рода *Borrelia* семейства *Spirochaetaceae,* передающихся иксодовыми клещами, характеризующиеся полиморфизмом клинических проявлений с синдромами поражения кожи, нервной, сердечно-сосудистой системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата со склонностью к латентному и хроническому течению [1,3,4,5].

При инфицировании одним геновидом патологический процесс рассматривается как боррелиозная моно-инфекция. Инфицирование 2-мя, 3-мя геновидами боррелий - как боррелиозная микст-инфекция.

Термин «Болезнь Лайма» целесообразно употреблять применительно к инфекции, вызываемой геновидом *Borrelia burgdorferi s.s.* Учитывая эти факты, вся группа нозоформ иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) представляет собой список из болезни Лайма и клинически недифференцированных клещевых боррелиозов. Следует отметить, что *B. myamotoi* по современной таксономической классификации относится к группе клещевых возвратных лихорадок и имеет отличительные патогенетические и клинические особенности по отношению к боррелиозу, вызванному патогенным комплексом burgdorferi s.l. [1].

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

Этиология.

Возбудители ИКБ относятся к порядку *Spirochaetales*, семейству Spirochaetaceae, роду *Borrelia*. Свое родовое название они получили в честь французского микробиолога А. Borrel, изучавшего в начале XX века эту разновидность спирохет.

В настоящее время по отличиям в нуклеотидных последовательностях ДНК различают более 18 геновидов боррелий, относящихся к комплексу *B. burgdorferi sensu lato*, представители которого неравномерно распределены в пределах мирового нозоареала этой инфекции. Не все боррелии данного комплекса являются патогенными для человека. Доказана патогенность 3 геновидов: *B. burgdorferi sensu stricto, B. garinii*, *B. afzelii.* Все эти геновиды имеют распространение на территории России (преимущественно *B. garinii* и *B. afzelii*). Еще 6 геновидов были выделены у человека: *B. spielmanii, B. bavariensis, B.*

valaisiana, B. lusitaniae, B. bissetii, но их значение в развитии клинических синдромом пока окончательно не определено.

Это грамотрицательные спирохеты, относительно легко окрашиваются анилиновыми красителями, что отличает их от других родов спирохет. Другой отличительной особенностью боррелий является отсутствие у них митохондрий и ундулирующей мембраны. Длина микробной клетки - от 10 до 30 мкм, поперечный размер составляет 0,20-0,25 мкм. По форме представляют собой извитую, лево- или правовращающуюся спираль.

Боррелии имеют одну линейную хромосому и до 20 кольцевых и линейных плазмид, известных еще под названием - микрохромосомы. Белковый (антигенный) спектр боррелий весьма вариабелен и различен не только у боррелий разных геновидов, но и среди изолятов одного геновида.

Боррелии имеют группы антигенов: поверхностные (OspA, OspB, OspD, OspE и OspF), жгутиковый и цитоплазматический. Жгутиковый белок (флагеллин) массой 41 Кда имеет перекрестные детерминанты с основным белком миелина, белками кардиомиоцитов и синовиальной оболочки, а также с антигенами некоторых бактерий, что позволяет ему быть причиной как аутоимунных, так и ложноположительных реакций. Клеточная стенка представлена поверхностными липопротеинами (outer – surface protein): OspA, OspB, OspD, OspE и OspF, антигены которых очень изменчивы. Антигенный спектр боррелий вариабелен у различных штаммов одного геновида, а общность антигенной структуры боррелий между при их генотипической вариабельности составляет 48-70%. Поверхностные липопротеины определяют видовую принадлежность и являются основными иммуногенами. Наибольшая их гетерогенность обнаруживается у *B. garinii* и *B. afzelii.* Штаммы *B.burgdorferi s.s.* отличаются относительным постоянством спектра поверхностных белков. Антигенная схожесть боррелий с тканями макроорганизма (мимикрия) определяет развитие аутоиммунных процессов, имеющих наибольшую выраженность при хроническом течении. Многие антигенные детерминанты внешней оболочки сходны с таковыми у боррелий других видов и даже некоторых бактерий. Этим объясняется возможность возникновения перекрестных иммунологических реакций.

Молекулярно-генетические особенности возбудителя определяют полиморфизм клинических проявлений боррелиозной инфекции. Доказана относительная связь между геновидом боррелий и преимущественными органными поражениями. Поражение опорно-двигательного аппарата наиболее часто обусловлено геновидом B. burgdorferi sensu strico, неврологические поражения (нейроборрелиоз) ассоциирован с геновидом B. garinii, кожные поражения, в частности, ХААД наиболее часто регистрируются при инфицировании

геновидом B. afzelii. При этом *B. afzelii* и *B. garinii* обнаруживались в биоптатах из КМЭ [1].

Боррелии in vitro культивируются только в среде, обогащенной аминокислотами, витаминами, альбумином бычьей и кроличьей плазмы и другими веществами (модифицированная среда BSK-II). Температурный оптимум культивирования составляет 30-34ºС. Боррелии отличаются относительно длительным и непостоянным периодом роста на питательных средах в анаэробных условиях, который обычно составляет 7-20 часов. При достижении числа микробных клеток 10^6 – 10^8 в мл возможно осуществление дальнейших лабораторных исследований. Боррелии, выращенные в среде культивирования, хорошо сохраняются при низких температурах (-70°- 90°С) до нескольких лет, не теряя своих биологических свойств. Формалин, фенол, этиловый спирт и другие дезинфицирующие вещества, а также ультрафиолетовое излучение обладают инактивирующим действием на боррелии.

Отсутствие у боррелий генов кодирования синтеза амино- и жирных кислот, кофакторов и нуклеотидов объясняет столь высокие требования к условиям их культивирования с использованием сывороточных добавок. Кроме того, поскольку боррелии хемоорганотрофные анаэробы, то они должны получать энергию для синтеза АТФ от субстрата фосфорилирования, который имеется только в цитоплазме других клеток, т.к. у боррелий нет генов, кодирующих дыхательную цепь фосфорилирования. Боррелии также испытывают недостаток других ферментов, необходимых для цикла трикарбоновых кислот и фосфорилирования. Таким образом, способность их собственных компонентов метаболизма настолько ограничена, что для своего существования они должны иметь организм хозяина (причем с преимущественным внутриклеточным персистированием), который гарантирует доступность питательных готовых веществ. Кроме того, боррелии могут образовывать атипичные неподвижные L-формы (или псевдоцисты), для которых характерны пониженные обменные процессы, обеспечивающие возбудителю длительное выживание. При формировании псевдоцисты боррелии приобретают скрученную форму, при этом изменяются поверхностные белки, что позволяет возбудителю избегать иммунных реакций макроорганизма. Триггером образования псевдоцист является высокая температура, приемантибактериальных средств системного действия (в частности, бета-лактамных антибактериальных препаратов: пенициллинов). В последующем при благоприятных условиях среды псевдоцисты могут снова трансформироваться в подвижные спиралевидные формы. Способность образовывать L-формы является важным механизмом в развитии хронической инфекции [1, 3, 4, 5].

Патогенез.

Возбудители патогенного комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* способны к

диссеминации и длительной персистенции в организме человека, вследствие чего могут формироваться хронические формы заболевания, а также возможно цикличное и вариабельное течение инфекционного процесса в виде системного поражения органов-мишеней – кожи, сердца, нервной системы, опорно-двигательного аппарата [2, 3, 4, 5].

Боррелии обитают в эпителии кишечника голодного клеща. При кровососании боррелии размножаются, выходят в гемолимфу, в слюнные железы, и со слюной клеща попадают в кожу нового хозяина. Инфицирующие спирохеты экспрессируют декоринсвязывающий белок, посредством которого прикрепляются к протеогликанам. Не имеющие собственных протеаз, спирохеты утилизируют плазминоген-активаторную систему макроорганизма для деградации богатого фибриногеном экстрацеллюлярного матрикса. Это дает возможность микроорганизму «расплавлять» окружающие ткани, распространяться в коже и проникать в сосуды. Связывая неиммуногенные фибринолитические протеазы, боррелии реализуют новый механизм микробного патологического действия, который объясняет их способность к быстрой диссеминации [9, 11, 16].

При проникновении возбудителя со слюной клеща в макроорганизм, в области входных ворот может развиваться комплекс воспалительно-аллергических процессов, что проявляется эритемой, сопровождающейся регионарной лимфаденопатией. Множественные клинически значимые проявления ИКБ ассоциируются с наличием живых спирохет, которые связываются с поверхностью клеток человека, при активации которых запускается каскад выделения медиаторов воспаления [4, 5].

После размножения возбудителя в области входных ворот происходит лимфогенная и гематогенная диссеминация в ЛУ, внутренние органы, суставы, ЦНС. При этом наблюдается частичная гибель боррелий с высвобождением эндотоксина, обусловливающего явления интоксикации.

Генерализация инфекции клинически проявляется системным поражением внутренних органов - ЛУ, печени, мышц, сердечно-сосудистой и нервной системы, кожи. Боррелии способны проникать через гематоэнцефалический барьер, индуцируя соответствующую клиническую картину заболевания, а именно менингит, реже – менингоэнцефалит.

Способность боррелий к длительной персистенции в организме приводит к хроническому течению инфекционного процесса с поражением суставов и нервной системы.

Клинические проявления вне зависимости от стадии инфекционного процесса обусловлены наличием в организме живых боррелий и спирохетемией. Поражение различных систем организма в случае генерализации инфекции доказано результатами

многочисленных экспериментов на животных, исследованиями прижизненных биоптатов органов и трупного материала [5, 9].

Отсутствие кожного процесса в дебюте, вероятно, сопряжено с трансмиссивным механизмом передачи инфекции, когда часть боррелий попадает непосредственно в кровяное русло [4, 11].

Специфический иммунный ответ при боррелиозной инфекции медленный. В ранние сроки заболевания вырабатываются специфические иммуноглобулины класса IgM, содержание которых достигает максимального уровня к 3-6^{й} неделе болезни. Специфические антитела класса IgG обнаруживаются позднее - их концентрация увеличивается через 1,5-3-6 месяцев от начала заболевания [4, 5, 8, 17].

Боррелии способны взаимодействовать с множественными факторами специфической и неспецифической резистентности организма человека. *B. Burgdorferi* стимулируют выработку различных медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), участвующих в развитии артритов. В патогенезе нейроборрелиоза предполагается участие аутоиммунных реакций. Так, с помощью моноклональных антител обнаружены общие ангигенные детерминанты, в частности у флагеллярного антигена 41 kDa и некоторых тканей человека, а именно миелиновых волокон периферических нервов, нервных клетках и аксонах ЦНС, некоторых эпителиальных клетках, синусов и клетках синовиальных оболочек и кардиомиоцитах, т. е. именно в тех органах и тканях, которые наиболее часто поражаются при иксодовых клещевых боррелиозах. У больных острым боррелиозом уже в разгаре болезни повышается концентрация антител к денатурированной ДНК, митохондриям клеток, экстрагируемым ядерным антигенам и антител к компонентам ткани миокарда [4, 14, 17, 19].

На ранних стадиях фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки и другие клетки организма продуцируют цитокины, состав которых в последующем может определить характер течения инфекции и её исхода. Именно в этот момент течения инфекционного процесса цитокины определяют пути дифференциации субтипов Т-клеток, обладающих патогенетическим потенциалом. [10, 11, 15, 16, 52, 53**]**.

Активность Т-клеток, продуцирующих широкий спектр биологически активных веществ (БАВ), приводит к проявлению различных феноменов. Взаимодействие в этот момент иммуногенетических факторов, активация иммунокомпетентных клеток, формирование иммунного ответа и проявление аутоиммунных реакций приводит либо к элиминации возбудителя, либо к развитию различных клинико-патогенетических вариантов инфекции [10, 18].

Несомненно, ИКБ являются иммунозависимыми заболеваниями. Ответная реакция иммунной системы играет значимую роль в клиническом течении и исходах инфекционного

процесса [5-7]. Незавершенный фагоцитоз в начальной стадии патогенеза, способность боррелий к длительной персистенции в фибробластах, выработка сериновой протеазы BhpA обусловливают развитие рецидивирующих и хронических форм болезни [8, 17, 20]. Боррелии для защиты от иммунной реакции человека способны ингибировать эффект системы комплемента за счет поверхностных белков (Fhbp, OspE, OspF, Erps), связывающих плазматический регуляторный белок системы комплемента, усиливать синтез противовоспалительных цитокинов, связывать плазминоген с OspA на своей поверхности, связываться с компонентами экстрацеллюлярного матрикса. Именно эти механизмы обусловливают способность боррелий к рекомбинационным перестройкам антигенной структуры поверхностных белков в процессе репродукции в организме человека, что способствует феномену «ускользания» от иммунного ответа [2, 5, 8, 16, 54].

Работами многих отечественных и зарубежных исследователей доказаны изменения различных звеньев иммунной системы при ИКБ [1, 2, 6, 8, 10, 12, 15, 16, 18, 55]. Реакция защиты начинается с фагоцитоза микроорганизмов и первичной воспалительной реакции. Активированные фагоциты секретируют цитокины с противовоспалительными (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-а и пр.) и иммуностимулирующими (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ФНО-а) эффектами.

ИЛ-1 участвует практически во всех этапах иммунного ответа. ИЛ-1 активирует АРС и СП4-лимфоциты, влияет на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток. ИЛ-1 активирует цитотоксические СП8-лимфоциты и NK-клетки, участвует в регуляции продукции ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ- 8, гранулоцит-макрофаг колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и других цитокинов. Активными ингибиторами продукции IL-1 являются IL-4, IL-10, IL- 12 и ФНО-а. ИЛ-3 — полипотентный активатор гемопоэтических клеток. Иммуностимулирующий эффект ИЛ-3 изучен недостаточно. Его реализация возможна через стимуляцию NK-клеток.

ИЛ-6 регулирует дифференцировку В-лимфоцитов и усиливает антителообразование, индуцирует цитотоксичность клеток. ИЛ-6 обладает выраженными провоспалительными действиями, принимает участие в генерации LAK-клеток и защищает нейтрофилы от апоптоза, усиливая их цитотоксический потенциал. ИЛ-6 усиливает синтез С-реактивного белка (СРБ). СРБ, после связывания с фосфолипидами клетки, активирует субкомпонент системы комплемента, запуская процесс, аналогичный классическому пути активации комплемента. Дальнейшее формирование мембраноатакующего комплекса заканчивается лизисом инфицированной клетки. Ингибирование воспаления интерлейконом-6 может быть связано и с его способностью индуцировать секрецию антагониста рецептора ИЛ-1р.

ИЛ-8 продуцируется многими типами клеток и обладает выраженными провоспалительными свойствами. Основным биологическим эффектом ИЛ-8 является индукция хемотаксиса нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и других клеток системы иммунитета. IL-8 усиливает ангиогенез in vivo и in vitro. ИЛ-12 — полипотентный активатор клеточного иммунитета. Он усиливает активность Т-киллеров, NK- и LAK-клеток. ИЛ- 12 активирует цитотоксичность макрофагов. Важным свойством ИЛ-12 является усиление экспрессии FasL и индукция апоптоза. ИЛ-12 ингибирует ангиогенез. Антиангиогенное действие ИЛ-12 реализуется на уровне рецепторов протеинкиназ, адгезивных молекул, интегринов и других поверхностных структур.

ИЛ-15 по своим биологическим свойствам очень сходен с ИЛ-2 и во многом является его синергистом, в том числе, при индукции активности LAK-клеток. ИЛ-15 усиливает противовоспалительную активность Т- киллеров и NK-клеток, продукцию цитокинов CD4+ лимфоцитами и может проявлять себя как хемоаттрактант для Т-лимфоцитов.

Активация эндотелиоцитов сопровождается увеличением экспрессии на их мембранах белков типа ICAM- 1 И VCAM-1 и адгезией нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. При сокращении активированного эндотелия межэндотелиальные щели расширяются, в них устремляются ранее фиксированные к эндотелию клетки; вокруг сосуда формируется первичное скопление моноцитов, которые превращаются в макрофаги будущей гранулемы. Макрофаги в очаге воспаления начинают вырабатывать медиаторы, привлекающие новые эффекторные клетки. Помимо цитокин-индуцирующей активации эндотелия, при воспалении возможна непосредственная его активация бактериальными клетками. Установлена способность поверхностных липопротеидов боррелий индуцировать экспрессию на активированном сосудистом эндотелии молекул адгезии — Е-селектинов, ICAM-1 И VCAM-1. Поверхностные липопротеиды боррелий также обладают хемотаксическими свойствами и способностью индуцировать секрецию монокинов.

Способность боррелий к самостоятельным поступательным движениям в тканях находит свое отражение в особенностях местного воспаления. В центре эритемы (в месте первоначального накопления возбудителя) боррелии подвергаются активному воздействию факторов воспаления, они теряют свою подвижность и их количество уменьшается, результатом чего является снижение явлений местного воспаления с формированием в центре эритемы просветления. Появление новых колец гиперемии связано с новыми генерациями боррелий за счет уменьшения факторов воспаления. Все это приводит обычно к развитию характерной мигрирующей эритемы, которая может и не иметь кольцевидную форму. Доказано, что при незавершенности фагоцитоза и неадекватности специфических гуморальных механизмов защиты формируются благоприятные условия для развития

персистенции боррелий [15, 16]. Так же известно, что во все периоды болезни, по прошествии многих лет после заражения, можно обнаружить живых спирохет, в связи с чем лечение антибактериальными препаратами системного действия показано во всех стадиях. Этиотропное лечение в раннем периоде при мигрирующей эритеме способствует быстрому ее завершению и предупреждению развития поздних проявлений [5, 17].

В стадию диссеминации боррелий наблюдается гематогенное и лимфогенное распространение возбудителя из первичного очага в другие участки кожи и во внутренние органы. Не исключается способность боррелий к прямой пенетрации через эндотелиальные клетки в просвет сосудов. Распространение спирохет может происходить также лимфогенным путем и периневрально. Фиксированные боррелии вызывают гиперактивацию иммунной системы, формируется избыточный клеточный и гуморальный ответ; происходит активация Т-лимфоцитов с последующим повышением функциональной активности CDS-клеток, приводящим к истощению их популяции, системы комплемента и антител, состоянию относительного иммунодефицита [2, 4, 5, 7, 15]. Существенное значение имеют процессы, связанные с накоплением специфических иммунных комплексов, содержащих антигены боррелий, в синовиальной оболочке суставов, дерме, почках, миокарде.

Увеличение количества специфических иммуноглобулинов IgM наблюдается в период от 3 до 6 недели болезни, и связано с активацией В-лимфоцитов. Концентрация IgG в сыворотке крови повышается постепенно в течение месяцев, с увеличением числа боррелий и соответственно их антигенов. Лимфоциты и вырабатываемые ими специфические иммуноглобулины реагируют в начале заболевания избирательно на отдельные антигены боррелий, как поверхностные, так и цитоплазматические. По мере прогрессирования заболевания расширяется спектр антител к антигенам микробной клетки. Конечным этапом функционирования клеточного, гуморального звеньев иммунной системы и системы комплемента является образование комплексов антиген-антитело с последующей их элиминацией или лизисом. Длительно сохраняющийся высокий уровень специфических IgM у части больных при ИКБ некоторые исследователи связывают с поражением функции Т-хелперных клеток, необходимых для переключения продуцирования IgM на IgG, что может быть обусловлено применением ранней антибактериальной терапии, ослабляющей переключение синтеза антител [2, 4, 23-25].

В начале заболевания лимфоциты и вырабатываемые ими специфические иммуноглобулины реагируют избирательно на отдельные поверхностные и цитоплазматические антигены боррелий. Основными иммуногенами в патогенезе ИКБ являются поверхностные белки боррелий (липопротеин OspC). По мере прогрессирования

заболевания расширяется спектр антител к антигенам микробной клетки (OspA, OspB). Эти липопротеины - мощные индукторы воспалительных реакций, что особенно характерно для OspA. Длительно сохраняясь на поверхности боррелий, они могут активировать как клетки неспецифической резистентности (макробактериофаги), так и поликлональные клетки 17 иммунной системы (В- и Т-лимфоциты). Активация поликлональных В-лимфоцитов приводит к синтезу антител, которые вызывают воспалительные реакции в соответствующем органе. При этом продуцируемые антитела обладают перекрестной иммунологической активностью как в отношении антигенов боррелий, так и тканевых белков (например, аксональные белки нервной ткани, белки синовиальной оболочки и др.). По мере прогрессирования заболевания аутоиммунные механизмы становятся все более значимы в патогенезе заболевания [4-6, 11, 15, 56].

Циркулирующие иммунные комплексы, образованные в результате взаимодействия антител и антигенов боррелий, подвергаются лизису или элиминации клетками СМФ. Увеличение количества ЦИК в крови приводит к накоплению их в синовиальной оболочке суставов, дерме, почках, миокарде. ЦИК привлекает в ткани нейтрофилы, вырабатывающие цитокины, биологически активные вещества и ферменты, вызывающие местные воспалительные и дистрофические изменения в пораженных тканях и органах.

Частым клиническим проявлением ИКБ на различных патогенетических стадиях является поражение опорно-двигательного аппарата: развитие артритов, тендинитов, бурситов, миозитов и пр. В патогенезе артритов основополагающую роль играют липопротеиды боррелий, стимулирующие секрецию ИЛ-1 клетками моноцитарно-макрофагального звена и цитотоксическими Т-лимфоцитами, в результате чего запускается синтез простагландинов и коллагеназы синовиальной тканью, и, как следствие, активация воспалительного процесса в суставах, резорбция костной и деструкция хрящевой ткани.

На стадии ранней диссеминации возможны элиминация боррелий и ЦИК, резидуальный метаморфоз патологического процесса и выздоровление.

До настоящего времени остается дискутабельным вопрос о механизмах длительной персистенции боррелии в организме больного. Хроническое течение болезни с поздними рецидивами и длительной (иногда более 10 лет) персистенцией боррелий в организме приводит к необратимым органным поражениям. В условиях иммунодефицитного состояния развиваются реактивно-аллергические реакции, активизируется аутоиммунный компонент воспаления, формируются стойкие дегенеративные и атрофические процессы в пораженных органах. Хроническое течение заболевания часто сопровождается поражением нервной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной систем.

Таким образом, со стороны макроорганизма причинами хронизации боррелиозной

инфекции является неадекватный иммунный ответ: слабость механизмов формирования специфического иммунного ответа и склонность к образованию аутоантител к собственным тканям. Основными свойствами боррелий, способствующими их персистенции, являются значительная резистентность к воздействию системы комплемента и антигенная изменчивость.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лайм-боррелиоз (ЛБ) относится к группе природно-очаговых зооантропонозов с преимущественно трансмиссивным механизмом передачи. Случаи заболеваний Лайм-боррелиозом регистрируются на обширной территории Евразии и широко распространены в лесной и лесостепной зонах России (от Балтийского побережья до берегов Тихого океана). Основное эпидемическое значение в качестве переносчиков на территории России имеют клещи Ixodes persulcatus и I.ricinus, характеризующиеся наличием чрезвычайно широкого круга своих прокормителей, что проявляется в существовании стойких природных очагов инфекций с циркуляцией возбудителей между клещами и их прокормителями. В центральных, восточных районах и на отдельных территориях лесной зоны европейской части России наиболее распространены клещи I. persulcatus, а в западных регионах страны — клеши I. ricinus. В природных очагах возбудители ЛБ, циркулируют между клещами и дикими животными - прокормителями клещей, среди которых насчитывается более 200 видов диких позвоночных, из них около 130 — мелкие млекопитающие и 100 видов птиц. При заражении неиммунных животных (в основном мелких грызунов) в их организме происходит размножение возбудителя. Поскольку заражение восприимчивых животных происходит не одновременно, а в течение всего сезонного периода активности клещей, они играют наряду с переносчиками существенную роль как резервуар инфекции в природе.

Клещи имеют 3-х ступенчатый жизненный цикл (личинка, нимфа и взрослая особь), продолжающийся 2-3 года. Личинки появляются из оплодотворенных яиц в конце весны и питаются один раз в течение 2-х или более дней. Следующей весной они линяют в нимфы и питаются снова в течение 3-4 дней. После питания нимфы могут превращаться во взрослую особь. Спонтанная инфицированность клещей боррелиями в 5-15 раз выше, чем вирусом КЭ, что определяет и более высокие показатели заболеваемости этой инфекцией.

С момента наползания клеща на одежду человека до начала кровососания проходит 1-2 часа. У человека клещ присасывается чаще всего в области шеи, груди, подмышечных впадин, паховых складок, т. е. в местах с тонкой кожей и обильным кровоснабжением. Относительно частым местом прикрепления клеща может являться волосистая часть головы. Прикрепление и присасывание клеща к телу в большинстве случаев остаются

незамеченными, так как в состав его слюны входят анестезирующие, сосудорасширяющие и антикоагулирующие вещества. Ощущение человеком саднения и зуда на месте присасывания клеща возникает лишь спустя 6-12 ч и позже. Процесс насыщения кровью самок иксодовых клещей может продолжаться 6-8 дней. В начале питания клещ может передавать боррелии только, если они уже находятся в слюнных железах, т.е. при генерализованной инфекции клеща (примерно 30-35% всех голодных клещей в природе). Тогда, когда боррелии находятся только в кишечнике клеща, то их передача осуществляется во второй фазе питания (позднее 1-2 дней присасывания). Поэтому раннее удаление клещей предотвращает в ряде случаев инфицирование человека.

Возможна передача боррелий через фекалии клеща при попадании их на кожу и последующего втирания в кожу при расчесах. Не исключается случаи механической передачи боррелий при случайном раздавливании клещей во время их снятия с животных (собаки) и попадания содержимого кишечника клеща в микротравмы кожи или на конъюнктиву глаз. Другим возможным путем передачи возбудителей от животных к человеку, по данным некоторых исследователей, может выступать алиментарный путь, реализующийся при употреблении в пищу сырого молока (преимущественно козьего) или молочных продуктов без термической обработки.

Доказанным является возможность инфицирования плода трансплацентарно при боррелиозной инфекции беременных женщин. Обнаружение боррелий в различных органах плода (головном мозге, печени, почках) свидетельствует о трансплацентарной передаче возбудителя. Однако ни в одном из этих случаев признаков воспалительной реакции в пораженных тканях не было. В нескольких исследованиях сообщалось о спонтанных выкидышах, а также врожденных пороках сердца у плодов, чьи матери были инфицированы *B. burgdorferi* во время беременности. Таким образом, невозможно сделать однозначный вывод о причинной взаимосвязи между наличием спирохет и неблагоприятным для плода исходом. В 1985 г. был задокументирован первый случай трансплацентарной передачи *B. burgdorferi* от матери к ребенку. Боррелии были обнаружены в селезенке, почках и костном мозге ребенка, погибшего вскоре после родов от врожденного порока сердца. Мать новорожденного во время беременности перенесла эритемную форму боррелиоза, лечение ей не проводилось [57].

В настоящее время можно говорить только о том, что беременные женщины с присасыванием клещей в анамнезе должны быть осведомлены о возможных исходах клещевых инфекций. Им обязательно должна быть проведена профилактика ИКБ и клещевого энцефалита. А в дальнейшем за такими пациентками должно быть установлено наблюдение на протяжении всей беременности и после родов. Дети, рожденные такими

женщинами, должны обследоваться на клещевые инфекции как минимум в течение первых двух лет жизни. В США для лечения беременных предлагают амоксициллин**, в Европе – внутривенное введение цефтриаксона** [58, 59, 60]

Уровень заболеваемости на тех или иных территориях зависит от интенсивности эпизоотического процесса, который меняется ежегодно в зависимости от комплекса экологических процессов, происходящих в данной конкретной экосистеме.

Годовая динамика заболеваемости ЛБ характеризуется выраженной сезонностью, связанной с периодом активности переносчиков. Заболевания людей регистрируются со 2-3-ей декады апреля. Максимум заболеваемости приходится на Европейской территории страны на май, в Предуралье, на Урале и Западной Сибири на май-июнь, на Дальнем Востоке на май-июль. В очагах преимущественного обитания клещей I. ricinus случаи заболеваний могут регистрироваться и осенью - в сентябре и октябре, что связано с наличием дополнительного периода активности этих клещей в конце лета. [1, 2, 6, 18, 61].

Таким образом, для заболевания характерна весенне-летняя сезонность, обусловленная периодом активности клещей, которая связана с региональными природно-географическими, погодными условиями и видами переносчика.

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

В МКБ X пересмотра ЛБ представлен в рубрике А69 «Другие инфекции, вызванные спирохетами» и включает код:

А69.2 — Болезнь Лайма

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Единой общепринятой классификации заболевания не существует. Наиболее полно полиморфизм клинической симптоматики Лайм-боррелиозов отражает клиническая классификация Лобзина Ю.В., Ускова А.Н., Козлова С.С., предложенная в 2000 году [5].

Так, по форме заболевания различают **манифестную** и **латентную** формы. Манифестная форма характеризуется клиническими симптомами Лайм-боррелиоза и наличием персистенции возбудителя, латентная инфекция - лишь персистенцией боррелий при отсутствии клинической симптоматики заболевания, но с наличием серологических (ИФА) и молекулярно-генетических (ПЦР) маркеров инфекционного процесса.

По клиническому маркеру заболевания при остром и подостром течении различают **эритемную** форму при наличии патогномоничной мигрирующей эритемы, и

безэритемную форму при отсутствии эритемы, но с клиническими проявлениями общеинфекционного синдрома. Вместе с тем, каждая из этих форм может протекать с симптомами органных поражений, в частности, с поражением нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердца, кожа и др.

По течению выделяют **острый, подострый и хронический** Лайм-боррелиоз. Острое течение инфекционного процесса характеризуется продолжительностью инфекционного процесса до 3^{x} месяцев, подострое – от 3х до 6ти месяцев, хроническое – свыше 6ти месяцев.

По степени тяжести различают **легкое, среднетяжелое** и **тяжелое** течение патологического процесса. При определении степени тяжести болезни учитывается не только выраженность клинических проявлений, но и наличие органных поражений. Отмечается четкая зависимость степени тяжести ЛБ от длительности заболевания. Критериями определения степени тяжести являются:

- Для острого течения: интенсивность лихорадки менее 38˚С длительностью до 3^{x} дней при легком течении; интенсивность лихорадки 38-39,5˚С длительностью 3-5 дней при среднетяжелом течении; интенсивность лихорадки свыше 39,5˚С длительностью более 5ти дней при тяжелом течении.:
- Для подострого течения: интенсивность лихорадки снижается при любой степени тяжести, и может быть как нормальная температура тела, так и субфебрилитет или фебрильная лихорадка, однако при легком течении отсутствуют органные поражения, при среднетяжелом течении имеется поражение одной системы, при тяжелом – две и более системы или функциональная недостаточность одной из систем.

Хроническая инфекция может характеризоваться как непрерывным, так и рецидивирующим течением.

Про преимущественным органным поражениям: с поражением кожи, нервной системы, суставов, сердца и др.

Клинические проявления в зависимости от стадии Лайм-боррелиоза

Стадия 1 – локализованной инфекции: мигрирующая эритема, неспецифические симптомы (лихорадка, артралгии, миалгии, оссалгии, лимфаденопатия, головная боль; возможны атипичные формы (диффузная пятнистая эритема, везикулярная, эризипелоидоподобная).

Стадия 2 – ранние органные поражения: нервная система (менингит, синдром Баннварта, энцефаломиелит, нейропатия черепных нервов, цереброваскулярные нарушения), миозит, моно- или олигоартриты, эндо-, мио- или перикардит, лимфоцитома кожи, гепатит, поражения глаз (хореоретинит, увеит, воспаление зрительного нерва) поражение

железистых тканей (струмит, паротит); вторичные эритемы.

Стадия 3 – поздние (хронические) органные поражения: поражение кожи (атрофический акродерматит, лимфоцитома, бляшечная атрофическая склеродермия), поражения нервной системы (моно- или полиневриты, в т. ч. черепных нервов, прогрессирующий энцефаломиелит, цереброваскулярные нарушения), поражение суставов (моно-, олиго- или полиартриты).

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

Лайм-боррелиозы характеризуются значительными трудностями в своевременной клинической диагностике, что обусловлено полиморфизмом клинической симптоматики при скудности патогномоничных проявлений на разных стадиях течения заболевания. На современном этапе изучения этой группы заболеваний известно в общей сложности всего пяти патогномоничных клинических проявлений: мигрирующая эритема (МЭ), доброкачественная лимфоцитома кожи, хронический атрофический акродерматит (ХААД), синдром Банварта, энцефаломиелит Акермана и неврологические расстройства на фоне МЭ, развившиеся после присасывания клеща.

Клиническая картина острого Лайм-боррелиоза

Инкубационный период заболевания отличается вариабельностью и зависит от различных факторов, таких как инфицирующая доза и индивидуальная резистентность организма человека. Согласно систематических обзорам литературных данных инкубационный период колеблется от 1 до 60 дней, в среднем составляет 7-14 дней. Люди высоко восприимчивы к иксодовому клещевому боррелиозу [4, 5, 11, 21, 70].

Для острого течения ИКБ в дебюте заболевания характерен выраженный интоксикационный синдром с проявлениями в виде фебрильной лихорадки (38-39˚С), возможен озноб, часто сопровождается артро-миалгией, оссалгией, также наблюдаются полилимфаденопатия, гипергидроз.

Патогномоничным симптомом острого течения заболевания, который не требует серологического подтверждения, является мигрирующая эритема (МЭ), сопряженная с местом присасывания клеща. Впервые клиническое течение МЭ было описано шведским дерматологом A. Afzelius в 1910 году и дерматологом B. Lipschutz в 1913 году [22-24]. В области появления МЭ, как правило, развивается регионарный лимфаденит. При этом лимфоузлы сохраняют эластическую консистенцию, не спаяны с окружающей тканью, редко отмечается болезненность при пальпации. МЭ характеризуется, как равномерно насыщенное пятно ярко-розового цвета, возможно с цианотичным оттенком, с просветлением в центре (кольцевидная эритема). Однако часто встречается и сплошная МЭ.

Размеры МЭ варьируется достаточно широко варьируются от 2 см до 70 см, в среднем 15-20 см [1, 5, 25-27].

Воспалительный очаг в дальнейшем может распространяться в проксимальном и дистальном направлениях (миграция эритемы). Течение мигрирующей эритемы доброкачественное по своей сути, с течением времени регрессирует (в среднем, до 2-4 недель). В редких случаях развиваются МЭ с вторичными кожными изменениями – везикулами, геморрагиями, эрозиями, некрозами [5, 17, 25, 28, 29].

При безэритемной форме ИКБ мигрирующая эритема отсутствует, что представляет значительные затруднения в ранней верификации инфекционного процесса. В таких случаях лихорадка нередко может быть единственным неспецифическим клиническим проявлением заболевания.

Особенностями острого ИКБ в Российской Федерации является достаточно ранее развитие органной патологии на фоне общеинфекционного синдрома. Поражение нервной системы, как правило, заключается в развитии общемозговой и локальной неврологической симптоматики (головная боль, головокружение, положительный симптом Манн-Гуревича, светобоязнь, в отдельных случаях – тошнота и рвота. Развитие менингеального синдрома сопровождается наличием ригидности мышц затылка, положительными симптомами Кернинга и Брудзинского.

Поражение ЦНС при остром течении ИКБ характеризуется развитием полинейропатий дистальных отделов конечностей. Сенсорные же нарушения проявляются в виде гипепарастезий, болевого синдрома. Двигательные нарушения проявляются в виде мышечной слабости, снижения сухожильных рефлексов.

Поражение опорно-двигательного аппарата отличается развитием кратковременных артралгий и оссалгий. Миалгии чаще всего локализуются в области шеи, верхнего плечевого пояса, бедер и голеней.

Поражение сердечно-сосудистой системы встречается относительно редко. Наблюдаются кардиалгии, артериальная гипертензия, нарушения функций автоматизма и проводимости сердца (AV-блокады I-II степеней, внутрижелудоковые блокады, блокады ножек пучка Гиса, удлинение сегментов PQ и\или QRS, синдром PQ). [62]

Поражение органов зрения встречаются редко и могут возникать на всех стадиях инфекции, проявляясь в виде конъюнктивита, панофтальмита, хориоретинита, иридоциклита, кератита. Чаще эта патология развивается при эритемной форме заболевания.

Следует не забывать, что латентная форма течения ИКБ не имеет каких-либо клинических проявлений течения заболевания.

Особо следует упомянуть патогномоничный симптомокомплекс, который может развиться как при остром, так и при подостром течении ИКБ - синдром Баннварта, характеризующийся развитием серозного менингита (или менингоэнцефалита), выраженного корешкового синдрома шейного и\или поясничного отделов позвоночника и мононевритом лицевого нерва или отводящего нервов [30, 31].

Клиническая картина подострого Лайм-боррелиоза

Подострое течение ИКБ характеризуется развитием интоксикационного синдрома и органных поражений.

Дерматологические поражения чаще всего представлены вторичными множественными МЭ (как гомогенных, так и кольцевидных), не связанных с местом первичного аффекта, иногда с развитием генерализованной лимфаденопатии, и имеющих меньшие в сравнении с первичной МЭ, размеры - от 5 до 15 см. В ряде случаев вторичные МЭ сочетаются с ХААД, доброкачественной лимфоцитомой кожи и другими органными поражениями [26-29, 32]. Вторичные МЭ могут протекать бессимптомно или же сопровождаться чувством боли, жжения или жара.

Неврологические проявления достаточно разнообразны и характеризуются в большей степени поражением периферической нервной системы в виде краниальных нейропатий, радикулопатий, периферических нейропатий, множественных мононевритов, плексопатий (плечевая, пояснично-крестцовая), Гийена-Барре-подобного синдрома, моторно-сенсорной нейропатии. При подостром ИКБ также может встречаться синдром Баннварта. В случае поражения черепно-мозговых нервов, чаще всего вовлекаются в воспалительный процесс по типу одностороннего неврита лицевой (VII пара) нерв с парезом лицевой мускулатуры. Реже развивается неврит тройничного (V пара), отводящего (VI пара), блуждающего (X пара), добавочного (XI пара) и подъязычного (XII пара) нервов [4, 5, 11, 17].

Артропатии при подостром течение ИКБ могут протекать по артралгическому и артритическому варианту поражения опорно-двигательного аппарата. Объективные проявления воспаления суставов при артралгическом варианте отсутствуют. При этом возможны миалгии, развитии миозитов, преимущественно в шейной, поясничной области и в нижних конечностях [4, 5, 11, 17]. Для артритического варианта характерен моноолигоартикулярный характер поражения с вовлечением крупных (плечевых, тазобедренных и коленных) и средних (локтевые, лучезапястные, голеностопные) суставов, сопровождающиеся слабыми или умеренными по клиническим проявлениям синовитами. Часто отмечается связь с областью присасывания клеща. Также воспалительный процесс в суставах характеризуется развитием тендинитов, теносиновитов. По мере

прогрессирования заболевания в процесс вовлекаются другие суставы.

Клиническая картина хронического Лайм-боррелиоза

Хроническое течение заболевания развивается через 6-12 месяцев от момента инфицирования, и характеризуется длительной персистенцией боррелий в организме. Хронический воспалительный процесс поражает опорно-двигательный аппарат, кожу, периферическую и центральную нервную систему. Основными проявлениями этой стадии заболевания являются нейроборрелиоз, моно- и полиартриты, хронический атрофический акродерматит [4, 5, 11, 17, 33, 63].

Неврологические поражения характеризуются полирадикулоневритами, прогрессирующим энцефаломиелитом, церебральным васкулитом, энцефалопатией.

Поражения ПНС наиболее часто проявляются в виде спинальных или краниоспинальных радикулопатий, радикулоневритов. Симптомокомплекс, заключающийся в остром начале заболевания в выраженном общеинфекционном синдроме, парезе мышц шеи и верхних конечностей с гипорефлексией и атонией, воспалительной картиной анализа спинномозговой жидкости (Цитологического исследования клеток спинномозговой жидкости, исследования уровня глюкозы в спинномозговой жидкости, исследования уровня белка в спинномозговой жидкости) может напоминать энцефалополиомиелитические проявления КЭ.

Прогрессирующий энцефаломиелит проявляется нарастанием признаков поражения спинного и головного мозга в виде спастических парапарезов, атаксий, пирамидных и экстрапирамидных симптомов, прогрессирующих психических нарушений. В клинических проявлениях могут отмечаться головокружения, инверсии сна, поражение черепных нервов по центральному типу, асимметрия глубоких рефлексов и симптомов орального автоматизма. Прогрессирование воспалительного процесса в центральной нервной системе приводит к многоочаговому поражению по типу демиелинизации, что требует специфической дифференциальной диагностики с рассеянным склерозом.

Характерной особенностью течения боррелиозного энцефаломиелита является его сочетание в артропатиями, как правило, по артралгическому варианту поражения опорно-двигательного аппарата [34].

При нейроборрелиозе достоверно развиваются значимые функциональные расстройства мозгового кровообращения, проявляющиеся повышением тонуса артерий мелкого и среднего калибра и, следовательно, увеличением периферического сопротивления, а также затруднением венозного оттока, что приводит к угнетению кровоснабжения как головного мозга, так и коры.

Также имеются сведения о ИКБ-ассоциированном синдроме Гийена-Барре. Описаны

случаи развития демиелинизирующей полирадикулонейропатии аутоимунного генеза после исчезновения МЭ при серологическом подтверждении заболевания [35].

Психические проявления носят длительный, затяжной характер [36]. Одним из ярких проявлений является так называемый синдром «Алиса в стране чудес». Микропсия – дезориентирующее неврологическое состояние, которое проявляется в визуальном восприятии человеком окружающих предметов пропорционально уменьшенными. У пациента появляется искаженное восприятие формы, величины, цвета, покоя или движения предметов и слуховыми галлюцинациями [37].

Боррелиозная энцефалопатия характеризуется рассеянной очаговой симптоматикой, мозжечковыми нарушениями, астеническим синдромом, интеллектуально-мнестическим и когнитивным дефицитом.

Важнейшим клиническим синдромом является поражение опорно-двигательного аппарата, которое проявляется стойким поражением крупных суставов – моно- или олигоартритов, протекающих по ремитирующему типу с чередованием атак и ремиссий. Длительной одной атаки может составлять от нескольких дней до 1 и более месяца. В течение 2-3х лет артриты, как правило, принимают хроническое течение с формированием краевых узураций костной ткани, оссификации периартикулярных тканей, остеопороза, контрактур, анкилозов суставов. Также возможны безболезненные отеки кистей и стоп по типу ангионевротического синдрома.

К кожным проявлениям хронического течения ИКБ в первую очередь следует отнести хронический атрофический акродерматит (ХААД). Длительность течения ХААД может исчисляться годами, иногда – десятилетиями. При типичном проявлении поражаются разгибательные поверхности дистальных отделов конечностей. Инфильтративно-воспалительная стадия через годы трансформируется в эдематозную и склеротическую стадии заболевания. Вначале отмечаются сливные цианотично-красные пятна, напоминающие диффузную эритему с отеком кожи. Затем эритема разрешается, а на её месте формируется выраженная атрофия, кожа приобретает вид папиросной бумаги. Также встречается присоединение склеротического процесса на подобие склеродермии. Как правило, ХААД сочетается с иными органными поражениям, характерными для хронического течения ИКБ.

Также возможно развитие доброкачественной лимфоцитомы (лимфаденоза) кожи, представляющей собой опухолеподобное уплотнение на мочке уха или в области соска молочной железы, реже – на других участках кожи.

При ИКБ также возможна пальмарная и узловатая эритема

Сравнительно редким клиническим проявлением ИКБ является поражение органа

зрения – офтальмоборрелиоз, при котором может развиваться конъюнктивит, панофтальмит, хореоретинит, иридоциклит, кератит [38]. Описан рецидивирующий в течение 2-х лет увеит на фоне хронического ИКБ, купированный курсом цефтриаксона** [39].

Кардиологические проявления при хроническом течении ИКБ по своей сути схожи с таковыми при подострой форме заболевания. В редких случаях развиваются перикардиты, эндокардиты, дилатационная кардиомиопатия, степень выраженности и прогноз которых зависят от длительности ИКБ [40, 64]. В настоящее время считается, что хронический ИКБ является третьей причиной развития дилатационной кардиомиопатии после вирусных и аутоиммунных заболеваний. Результаты ПЦР экземпляров эндомиокарда, полученных при биопсии сердца у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, доказали причинно-следственную связь между инфицированием *B.b.s.l.* и развитием данного симптомокомплекса [41].

Клиническая картина микст-инфекции (клещевой энцефалит и Лайм-боррелиоз)

Инкубационный период при микст-инфекции несколько короче, и в среднем составляет 10-12 дней (1-35 дня).

В случае микст-инфекции, как правило, наблюдаются лихорадочные и инаппаратные формы КЭ. Особенность течения инфекционного процесса заключается в преобладании клинических проявлений ИКБ, КЭ или проявление одного заболевания на фоне латентного течения другой инфекции. В последнем случае чаще клинически проявляется КЭ на фоне латентного течения ИКБ.

Особенностями микст-инфекции следует считать бóльшую частоту и выраженность общеинфекционных и неврологических проявлений, а также увеличение удельного веса безэритемных форм ИКБ. При эритемной форме заболевания чаще регистрируется легкое течение микст-инфекции.

Примеры формулировки диагноза

- Болезнь Лайма, острое течение, латентная форма
- Болезнь Лайма, острое течение, манифестная эритемная форма, средней степени тяжести
- Болезнь Лайма, острое течение, манифестная безэритемная форма, легкой степени тяжести
- Болезнь Лайма, подострое течение, манифестная безэритемная форма, средней степени тяжести, с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы (атриовентрикулярная блокада II степени)

- Болезнь Лайма, хроническое рецидивирующее течение, с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата (артрозо-артрит правого коленного сустава), стадия субкомпенсации.

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

Критерии установления диагноза болезни Лайма

Критерии установления диагноза/состояния:

Диагноз ЛБ устанавливается на основании патогномоничных данных:

1) эпидемиологического анамнеза (наличия факта присасывания клеща или прибытия из неблагополучной территории, пребывания в лесной зоне эндемичного района,);

2) физикального обследования (наличия первичного аффекта, мигрирующей эритемы, лимфаденопатии, интоксикационного синдрома, симптомов поражения внутренних органов в течение месяца после присасывания клеща [41, 42**].**

*Достоверным клинический диагноз может считаться лишь при наличии мигрирующей эритемы, при этой форме ЛБ не требует серологического подтверждения [25, 42, 43]***.**

3) Для постановки окончательного диагноза ЛБ необходимо обязательное лабораторное подтверждение.

- Всем больным с подозрением на ЛБ рекомендовано определение методом ИФА антител класса IgM к Borrelia Burgdorferi (со 2 недели болезни), выявление нарастание титра IgG антител к Borrelia Burgdorferi (с 4 недели) в парных сыворотках (с интервалом в 20 дней). Пациентам на стадиях диссеминации и персистенции для подтверждения специфичности результатов выявления АТ в ИФА рекомендовано определение методом иммунноблота IgM, IgG к отдельным АГ боррелий. Выявление ДНК боррелий методом ПЦР из биологического материала (спинномозговой жидкости, синовиальной жидкости) показано при соответствующих синдромах (менингоэнцефалите, артрите) [66, 67].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Для диагностики НБ существуют критерии Европейской федерации неврологов (European Federation of Neurological Societies) [33].

«Вероятный» НБ устанавливается при наличии у пациента 1 характерного

клинического и 1 лабораторного параметра.

«Доказанный» НБ устанавливается при наличии у пациента 1 клинического и 2-х лабораторных параметров (плеоцитоз и интратекальная продукция специфических антител к B. burgdorferi).

Диагностика болезни Лайма проводится на основании данных эпидемиологического и клинического анамнеза, клинического осмотра, лабораторных и специальных методов обследования, и направлена на определение нозологии и клинической формы, тяжести состояния, выявлений осложнений и показаний к терапии.

2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендовано обратить внимание на сведения эпидемиологического анамнеза о пребывании пострадавших от присасывания клеща в эндемичном очаге по клещевым инфекциям в весенне-летний период (апрель-октябрь), сведения о присасывании клеща, снятии клеща с животных, раздавливании клеща с целью определения ДНК возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы Borrelia burgdorferi sensu latов [4, 5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

  Комментарий: *отсутствие сведений о присасывании клеща, пребывании в лесопарковых зонах в эпидемический сезон по клещевым инфекциям не исключает развития заболевания, поскольку присасывание клеща может остаться незамеченным, а также возможна миграция клещей из лесных массивов в черту города. Боррелиозная инфекция может манифестировать, минуя острый период, а также спустя месяцы и даже годы, поэтому сезонность развития первых клинических признаков болезни в этих случаях не имеет практического значения.*
- Рекомендовано обратить внимание на данные анамнеза об остром или постепенном начале заболевания с явлений астении, повышения температуры тела до субфебрильных или фебрильных цифр, наличия МЭ в месте присасывания клеща, головной боли у пациентов с подозрением на Лайм-боррелиоз для установления предварительного клинического диагноза [4, 5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).
- Рекомендовано при сборе жалоб и анамнеза у пациентов с подозрением на Лайм-боррелиоз выяснить наличие жалоб на боли в области сердца, сердцебиения, перебои в работе сердца, одышку при нагрузке или в покое с целью выявления развития Лайм-кардита при остром, подостром и хроническом течении заболевания

[4, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендовано выяснит у пациентов с подозрением на нейроборрелиоз наличие жалоб на парестезии, гипестезии, радикулопатию, когнитивные нарушения (снижение памяти и концентрации внимания), головную боль, сенсорные и моторные нарушения периферических и черепных нервов с целью выявления клинических признаков нейроборрелиоза [4, 5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).
- Рекомендовано при сборе жалоб и анамнеза выяснить наличие жалоб на миалгии, артралгии, оссалгии с целью выявления поражения опорно-двигательного аппарата в виде моно- или олигоартритов ввиду возможного развития подострого или хронического течения заболевания [4, 5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.2. Физикальное обследование

- Рекомендовано пациентам при подозрении на болезнь Лайма проведение физикального осмотра (прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный) с целью выявления основных клинических симптомов заболевания [4, 5, 66, 67].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).
- **Комментарии:** *наличие МЭ для диагностики эритемной формы болезни Лайма не требует серологического подтверждения, поскольку для боррелиозной инфекции характерен замедленный антителогенез. Поэтому диагноз эритемной формы заболевания выставляется на основании клинико-эпидемиологических данных. Следует оценить состояние кожных покровов на наличие МЭ как патогномоничного клинического проявления острого течения эритемной формы заболевания, сопряженной с местом присасывания клеща, вторичных множественных эритем. Следует обратить внимание на наличие общемозговой и/или очаговой симптоматики, наличие менингеальных знаков (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского, Бехтерева и др.), асимметричных парезов периферических и черепных нервов, наличие сомноленции или психомоторного возбуждения для диагностики нейроборрелиоза, его степени*

тяжести и характера течения заболевания. Тяжесть церебрального повреждения коррелирует с оценкой по шкале Глазго. Шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale, GCS) — международно признанный инструмент для объективной оценки уровня сознания у пациентов с инфекциями ЦНС. Баллы по шкале позволяют отслеживать динамику состояния пациента и принимать решения о необходимости интубации, нейровизуализации или перевода в ОРИТ (Приложение Г4).

- Рекомендовано пациентам при подозрении на болезнь Лайма проведение приема (осмотр, консультация) врача-невролога первичного по показаниям с целью выявления признаков поражения нервной системы**.** [4, 5]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

  Комментарии: *оценивается уровень сознания по шкале Глазго (Приложение Г4), объем поражения ЦНС и ПНС. Следует обратить внимание на наличие менингеальных и очаговых знаков, свидетельствующих о развитии менингита и/или менингоэнцефалита соответственно, радикулалгий, монопареза черепных (чаще, лицевого, отводящего) нервов, периферических нервов, синдрома Банварта, характеризующегося сочетанием серозного менингита, поражения лицевого нерва и радикулоневрита, и являющегося патогномоничным клиническим проявлением нейроборрелиоза.*

- Рекомендовано пациентам при подозрении на болезнь Лайма прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный по показаниям для выявления признаков поражения сердца - Лайм-кардита [4, 5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

  Комментарии: *следует учитывать наличие кардиалгий, нарушений ритма сердца (бради- или тахикардии, экстрасистолии) и сердечной проводимости (AV-блокады I или II степени, внутрижелудочковые блокады, блокады ножек пучка Гиса, полная поперечная блокада сердца, замедление распространения импульса по проводящей системе сердца (удлинение PQ, QRS), замедление реполяризации левого желудочка (удлинение интервала QT), ранней диастолической дисфункции миокарда, а также воспалительных явлений миокарда, нарушений сократительной способности миокарда.*

- Рекомендовано пациентам при подозрении на болезнь Лайма прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога, врача-травматолога-ортопеда первичный по показаниям для диагностики Лайм-артрита при наличии явлений поражения

средних и крупных суставов [4, 66, 67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

Комментарий: *поражение опорно-двигательного аппарата в виде моно- или олигоартритов и/или артрозов чаще наблюдается при хроническом течении заболевания, зачастую сочетается с другими органными поражениями, и носят рецидивирующий характер. При этом в клинике заболевания имеет место болевой синдром, а воспалительный компонент его следует устанавливать инструментальными методами диагностики, в частности, УЗИ, МРТ и/или рентгенографией суставов.*

2.3. Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Неспецифическая лабораторная диагностика

- Рекомендовано выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого с исследованием уровня эритроцитов, уровня лейкоцитов, уровня тромбоцитов в крови, с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) для диагностики, комплексной оценки степени тяжести болезни, своевременного выявления осложнений и неотложных состояний всем пациентам с подозрением на ИКБ [4, 5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

  Комментарии: *при болезни Лайма возможны умеренный лейкоцитоз, ускоренная СОЭ.*

- Рекомендовано выполнение общего (клинического) анализа мочи в рамках общеклинического обследования, для выявления наличия почечной дисфункции, декомпенсации сопутствующих заболеваний всем пациентам с подозрением на болезнь Лайма, в т. ч. для дифференциальной диагностики с гранулоцитарным анаплазмозом человека [4, 77, 78].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.3.2. Специфическая лабораторная диагностика

- Рекомендовано с целью подтверждения заболевания определение антител класса M (IgM) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови, определение антител класса G (IgG) к возбудителям иксодовых

клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови методом ИФА, РНИФ не ранее чем через 10-14 дней от начала заболевания [4, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *поскольку для боррелиозной инфекции характерен медленный антителогенез, на ранних стадиях развития инфекционного процесса результаты серологических тестом могут быть ложноотрицательными, поэтому при наличии отрицательного результата необходимо исследование сыворотки крови на предмет выявления специфических антител в динамике заболевания, а именно через 3 недели, 6 недель, 3 месяца, 6 месяцев.*

- Рекомендовано для верификации диагноза определение антител класса М (IgM) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в спинномозговой жидкости, определение антител класса G (IgG) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в спинномозговой жидкости методом ИФА, РНИФ в случаях развития нейроборрелиоза при поражении ЦНС в случаях, когда показана спинномозговая пункция, и определение специфических антител в крови показало отрицательный (возможно, ложноотрицательный) результат [4, 5, 34, 37].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на болезнь Лайма в случаях сомнительных результатов серологического исследования сыворотки крови, при хроническом течении боррелиозной инфекции для установления срока давности инфекционного процесса и дифференциальной определение антител к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови методом иммуноблоттинга [46-49].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

  Комментарии: *Для дифференциальной диагностики хронического боррелиоза с синдромосходными заболеваниями всем больным следует проводить иммуноблоттинг (определение антител к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы Borrelia burgdorferi sensu lato в крови), который позволяет обнаружить специфические антитела к определенным белкам боррелий, кодируемым генами хромосом: p83-100, p73, p66, p58, p41, p39 (BmpA), а также генами плазмид: OspA, OspC (p20-25), OspB, p17, p31, BBK32, VlsE. При определении*

антител IgM методом иммуноблоттинга результат является положительным при выявлении АТ к белку OspC и как минимум к двум антигенам из группы: VlsE, p41, p39, p17. При определении антител IgG методом иммуноблоттинга результат является положительным при выявлении антител к VlsE (высокорекомбинантному очищенному антигену) и 4 антигенам из группы: p83-100, p19, p21, p23, p28, p30, p39, p41, p45, p58, p66.

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на болезнь Лайма для идентификации возбудителя и дифференциальной диагностики с другими клещевыми инфекциями определение ДНК возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови методом ПЦР на 7-14 день от момента присасывания клеща, молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* при наличии показаний к спинномозговой пункции в случаях подозрения на нейроборрелиоз, определение ДНК возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в биоптатах кожи методом ПЦР для подтверждения боррелиозной этиологии ХААД [3, 23, 25, 30, 32, 34, 35, 36, 42, 43].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

  Комментарий: *Метод ПЦР высокочувствителен, и теоретически позволяет установить присутствие нескольких единичных молекул ДНК в биологическом материале. Однако, на сегодняшний день полностью известна генетическая структура штамма B31 (B.b.s.s.), который является референс-штаммом всей группы возбудителей ИКБ. Генетическая структура одних и тех же локусов различных геновидов боррелий отличается гетерогенностью, что зачастую обусловливает ложноотрицательный результат. Наибольшую диагностическую ценность представляет метод ПЦР для обнаружения боррелий в крови спустя 7-14 дней от момента присасывания инфицированного боррелиями клеща ввиду спирохетемии, а также ПЦР ликвора при подозрении на нейроборрелиоз с поражением ЦНС.*

  Считаем, что определение ДНК возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы Borrelia burgdorferi sensu lato в биоптатах кожи методом ПЦР для верификации эритемной формы заболевания не оправдано в клинической практике, т. к. этот диагноз эритемной формы не вызывает затруднений. Однако, с целью дифференциальной диагностики для подтверждения боррелиозной этиологии ХААД при хроническом течении заболевания эффективность молекулярно-генетического

исследования биоптата кожи составляет 60-61% [49, 50]. Кроме того, определение ДНК возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы Borrelia burgdorferi sensu lato в синовиальной жидкости методом ПЦР также не оправдано, поскольку известно, что возбудитель локализуется в пограничных слоях синовии [44, 45].

2.3.3 Специальная лабораторная диагностика

- Рекомендовано выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня глюкозы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего белка в крови и исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови) у пациентов с ИКБ с целью дифференциальной диагностики с другими инфекциями, передающимися иксодовыми клещами, для выявления наличия органной дисфункции, декомпенсации сопутствующих заболеваний и развития осложнений [4, 5, 72, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *анализ крови биохимический общетерапевтический не дает какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения имеют определенное прогностическое значение, влияют на выбор лекарственных средств и/или режим их дозирования.*

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендовано выполнение спинномозговой пункции с последующим исследованием спинномозговой жидкости: общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), определение крови (эритроцитов) в спинномозговой жидкости, определение уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости при появлении менингеальных знаков и общемозговой симптоматики при подозрении на нейроборрелиоз с поражением ЦНС, для дифференциальной диагностики с менингитами, менингоэнцефалитом другой этиологии, в частности, с менингеальной и очаговыми формами клещевого энцефалита, менингитом/менингоэнцефалитом при МЭЧ и ГАЧ [4, 7, 17, 73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *Спинномозговая пункция выполняется в течение первых суток от момента установления вероятного диагноза нейроборрелиоза. При болезни Лайма с поражением ЦНС, как правило, наблюдается лимфоцитарный плеоцитоз, незначительное повышение белка, содержание глюкозы нормальное; при менингоэнцефалите наблюдается белково-клеточная диссоциация.*

Проведение спинномозговой пункции возможно только при отсутствии противопоказаний; при их наличии исследование проводится после стабилизации состояния больного и купирования отека головного мозга.

- Рекомендуется всем пациентам с ИКБ при поражении оболочек и вещества головного мозга проведение повторной спинномозговой пункции на 7-10 сутки с последующим проведением общего (клинического) анализа спинномозговой жидкости, цитологического исследования клеток спинномозговой жидкости и определение уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости для оценки эффективности терапии в динамике заболевания [4, 5, 7, 17].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендовано** всем пациентам с клиническими проявлениями болезни Лайма регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) для своевременной диагностики кардиальных нарушений, не позднее 3 суток от начала заболевания [3, 4, 5, 30].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

  Комментарии: *для поражений сердца при ЛБ характерны атриовентрикулярные блокады 1-3 степени, экстрасистолия, другие нарушения ритма сердца и сердечной проводимости. Обязательна регистрация ЭКГ в динамике. При выявлении атриовентрикулярной блокады показана регистрация ЭКГ в динамике в течение всего курса антибактериальной терапии*.

- Рекомендовано пациентам с болезнью Лайма с поражением сердечно-сосудистой системы для оценки сократительной способности миокарда проведение эхокардиографии (Эхо-КГ) [3, 4, 5, 30].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

  Комментарии: *на Эхо-КГ могут выявляться нарушения сократительной*

способности сердца, крайне редко – недостаточность работы клапанов сердца, расширение полостей, диффузная слабость сердечной мышцы.

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими симптомами болезни Лайма с поражением сердечно-сосудистой системы при нарушениях сердечного ритма проведение холтеровского мониторирования сердечного ритма для определения характера нарушений [4, 5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими симптомами болезни Лайма при наличии общемозговой и/или очаговой неврологической симптоматики, с судорожным синдромом проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ). Кроме того, для выявления нарушений функциональной активности корковых зон и слухового анализатора целесообразен ЭЭГ-мониторинг с функциональными пробами, а именно: регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов коры головного мозга, регистрация вызванных потенциалов коры головного мозга одной модальности (зрительные, когнитивные, акустические) [37, 82].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4).

  Комментарии*: изменения на ЭЭГ не имеют специфичности. При менингитах возможны отдельные вспышки дельта- и тетта- волн, усиливающихся при гипервентиляционной нагрузке. При энцефалитах – медленно-волновая активность в дельта-тетта диапазоне, перемежающаяся с нерегулярными альфа-волнами. Изменения на ЭЭГ позволяют корректировать патогенетическую терапию.*

- **Рекомендовано** проведение офтальмоскопии пациентам с клиническими симптомами болезни Лайма при поражении органа зрения, а также при нейроборрелиозе, в т. ч. перед проведением диагностической спинномозговой пункции [5, 30, 31, 33].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими симптомами нейроборрелиоза проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием для выявления патологических очагов, проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями ЦНС [51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

Комментарии: *МРТ головного мозга при нейроборрелиозе характеризуются появлением гиперинтенсивных сигналов на Т2-ВИ и FLAIR-ИП в белом веществе головного мозга. Патологический процесс возможен также в стволе и мозжечке.*

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими симптомами нейроборрелиоза проведение компьютерной томографии головного мозга с контрастированием пациентам при невозможности проведения МРТ (наличие металлических конструкций, электрокардиостимуляторов имплантируемых*** и пр.) с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями ЦНС [68].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5.
- **Рекомендовано** пациентам с болезнью Лайма с явлениями невропатий периферических нервов, для исключения синдрома Баннварта проведение электромиографии игольчатой (ЭМГ) [4, 17].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

  Комментарии: *на фоне сохраняющейся моторно-сенсорной скорости проведения импульса определяются блоки проведения его и падение возбудимости периферических нервов. Возможно выпадение F-волн с асимметрией регистрации по нервам при незначительно повышенной латентности этих волн. При множественных невропатиях определяются падениям амплитуд сенсорных потенциалов нервов.*
- **Рекомендовано** пациентам с клиническими симптомами болезни Лайма при артритах проведение ультразвукового исследования (УЗИ) суставов для определения структуры и состояния суставов, окружающих тканей, в т. ч. для динамической оценки изменений на фоне терапии [4, 5, 17, 71].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).
- **Рекомендовано** пациентам с клиническими симптомами болезни Лайма при артритах проведение рентгенографии суставов для исключения воспалительных и деструктивных изменений суставов [71, 80, 81].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

<u>Дифференциальный диагноз болезни Лайма</u>

Дифференциальный диагноз проводится с заболеваниями, передающимися иксодовыми клещами, другими спирохетозами и с заболеваниями, характеризующимися

полиорганными и системными поражениями кожных покровов инфекционного и неинфекционного генеза, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и нервной систем.

Спектр заболеваний, с которыми дифференцируется ЛБ в подострый и хронический периоды заболевания, чрезвычайно велик. Это обусловлено полиморфизмом клинической симптоматики ЛБ.

На четвертом этапе проводится дифференциальный диагноз проводится с другими общесоматическими заболеваниями, в том числе инфекционного генеза, сопровождающимися синдромами поражения опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и нервной систем на основании результатов двухэтапной серологической диагностики (ИФА, иммунный блоттинг) [40].

- Рекомендовано всем пациентам, пострадавшим от присасывания клеща, проведение серологической диагностики: определение антител класса М (IgM) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови, определение антител класса G (IgG) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови методом ИФА, РНИФ, определение антител к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови методом иммуноблоттинга с целью дифференциальной диагностики с другими инфекциями, передаваемыми иксодовыми клещами [3, 4, 5, 17, 46-49].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4).

  Комментарии: *при подозрении на любую клещевую инфекцию спектр лабораторной диагностики необходимо максимально расширять с учетом эпидемиологической ситуации в регионе, где произошло присасывание клеща. Дифференциальная диагностика ЛБ с другими инфекциями, передаваемыми клещами, представлена в Приложении Г3*.

- Рекомендовано всем пациентам с ЛБ проводить определение антител к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови методом иммуноблоттинга с целью дифференциальной диагностики с другими спирохетозами ввиду синдромосходной клинической картины и ложноположительных перекрестных серологических [4, 5, 7, 17, 46-49].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

  Комментарии: *сходство антигенных структур боррелии и бледной трепонемы*

может обусловливать ложноположительные или ложноотрицательные результаты при серологической диагностике со специфическими диагностикумами при сифилисе, поэтому целесообразно проводить серологическую диагностику между этими заболеваниями посредством более чувствительных и специфических методов – определением антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) иммуноферментным методом (ИФА) в крови. Диагноз лептоспироза подтверждается определением антител к лептоспире интеррогане (Leptospira interrogans) в крови (Приложение Г4).

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

Общие подходы к лечению

Для оказания медицинской помощи можно использовать только те методы, медицинские изделия, материалы и лекарственные средства, которые разрешены к применению в установленном порядке.

Принципы лечения больных с ЛБ предусматривают одновременное решение нескольких задач: предупреждение дальнейшего развития патологического процесса, обусловленного заболеванием; предупреждение развития и купирование патологических процессов осложнений; предупреждение формирования остаточных явлений, рецидивирующего и хронического течения.

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы:

- клиническая форма болезни;
- тяжесть заболевания;
- возраст больного;
- наличие и характер осложнений;
- доступность и возможность выполнения лечения в соответствии с необходимым видом оказания медицинской помощи [4].

Метод лечения ЛБ определяется в зависимости от клинической картины, степени проявлений симптомов, степени тяжести заболевания, наличия осложнений.

Консервативное лечение включает методы медикаментозного лечения: средства этиотропной терапии; средства патогенетического лечения; средства симптоматической терапии [3].

- Рекомендовано лечение больных с ЛБ проводить в условиях инфекционного

отделения стационара с целью своевременной диагностики заболевания и оказания специализированной помощи [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *госпитализация больных в стационар обусловлена высокими рисками развития сочетанной инфекции, быстротой диссеминации с поражением органов (особенно нервной системы и сердца), необходимостью парентерального введения антибиотиков и проведения широкого спектра лабораторной и инструментальной диагностики*.

- Рекомендовано пациентам с ЛБ при наличии тяжелой симптоматики со стороны сердечно-сосудистой, нервной систем, опорно-двигательного аппарата, кожи (обильная, не типичная для ЛБ сыпь) привлечение соответствующих специалистов (врача-дерматовенеролога, врача-невролога, врача-кардиолога, врача-ревматолога) [4, 71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

<u>3.1 Режим, диета</u>

- Рекомендовано ограничение активности, постельный режим только пациентам с тяжелым течением ЛБ, миокардитом, нарушениями ритма сердца, менингоэнцефалитом, полиартритом. Остальные получают лечение в палатном или общем режиме в зависимости от тяжести заболевания [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендовано постельный режим пациентам с миокардитом, нарушениями ритма сердца, менингоэнцефалитом, полиартритом в остром периоде, полупостельный в периоде ранней реконвалесценции [3, 4, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Сроки постельного режима при тяжёлом течении: 2–3. Специальной диеты по основному заболеванию не требуется (общий стол). Коррекция питания должна осуществляться с учетом наличия/отсутствия сопутствующей патологии и сохранности акта глотания.*

3.2. Консервативное лечение

Этиотропное лечение.

- Рекомендовано назначение антибактериальных препаратов системного действия трёх основных групп: тетрациклинов и бета-лактамных антибактериальных препаратов: пенициллинов, цефалоспоринов 2-3-го поколения у больных ЛБ с целью эрадикации боррелий. Препаратами 2-й линии являются препараты из группы макролидов [65, 66, 67].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5.

  Комментарии: пациентам с *1 стадией ЛБ назначают пероральные антибактериальные препараты системного действия длительностью 10-14 дней. При II стадии заболевания в зависимости от локализации процесса этиотропные препараты назначают per os или парентерально в течение 14-21 дней. При III стадии болезни предпочтительно использовать парентеральный путь введения препаратов длительностью 21-28 дней, при необходимости курс антибактериальной терапии повторяют.*

- Рекомендовано назначение антибактериальных препаратов системного действия из группы цефалоспоринов 2-3-го поколения пациентам с клиническими симптомами болезни Лайма [65, 66].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: *используются Цефуроксим**, Цефотаксим**, Цефтриаксон**. При I стадии заболевания назначают Цефуроксим** (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) 500 мг 2 раза в стуки per os 10-14 дней. Назначение цефалоспоринов 3-го поколения предпочтительнее, чем 2-го поколения при нейроборрелиозе, в связи с лучшим проникновением через гематоэнцефалический барьер. При II стадии болезни с развитием менингита, кардита используются Цефотаксим** 2 г/сутки в 2 введения или Цефтриаксон** в дозе 2 г/сутки однократно в/в 14-21 дней. При III стадии ЛБ с поражением нервной системы (менингит, энцефалит, полиомиелит, краниальная невропатия, радикуоневропатия), сердца (кардит, атриовентрикулярная блокада), опорно-двигательного аппарата (артрит) назначается Цефтриаксон** в дозе 2 г/сутки однократно в/в 21-28 дней.*

- Рекомендовано назначение препаратов из группы тетрациклинов пациентам с клиническими симптомами болезни Лайма [65, 66, 67].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности

доказательств - 5).

Комментарии: *препаратом выбора является Доксициклин**, который назначается при I стадии болезни по 100 мг 2 раз в сутки per os, курсом 10-14 дней. При II стадии болезни с поражением периферической нервной системы и кожи (лимфоцитома кожи) Доксициклин** используется в дозе 100 мг 2 раз в сутки per os 14-21 дней. При кожных проявлениях III стадии заболевания (акродерматита, лимфоцитомы кожи) и начального лечения артрита Доксициклин** назначается по 100 мг 2 раз в сутки per os в течение 21-28 дней.*

- Рекомендовано назначение препаратов из группы Бета-лактамные антибактериальные препараты: пенициллины пациентам с клиническими симптомами болезни Лайма [65, 66, 67].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: *используются Амоксициллин** или #Амоксициллин+[Клавулановая кислота] по 1 000 мг 3 раза в сутки per os в течение 10-14 дней при I стадии болезни, 14-21 дней при II стадии заболевания.*

- Рекомендуется назначение препаратов из группы макролидов пациентам с клиническими симптомами болезни Лайма при непереносимости других антибактериальных препаратов системного действия [65, 66, 67].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: *применяется Азитромицин**, который назначают 1 раз в сутки per os в течение 5 дней: 1-й день - 1000 мг, затем со 2-го по 5-ый день - по 500 мг (курсовая доза 3,0 г).*

Патогенетическая терапия

- Рекомендовано назначение кортикостероидов системного действия. Пациентам с острым параличом лицевого нерва, но без других объективных клинических или серологических признаков болезни Лайма, лечение кортикостероидами следует назначать в течение 72 часов в соответствии с текущими рекомендациями руководства по параличу лицевого нерва [65].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

  Комментарии: *для терапии хронического течения ЛБ с синдромами позднего НБ в виде лейкоэнцефалитов, лейкоэнцефаломиелитов, энцефаломиелополирадикулоневритов используется дексаметазон** в суточной*

дозе 12-16 мг в/в капельно 1 раз в день, в течение 3-5 дней.

- Рекомендуется всем пациентам с НБ, а также при ЛБ с поражением опорно-двигательного аппарата, назначение нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов с целью купирования болевого синдрома [65].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5

  Комментарии: *НПВС назначаются при НБ, протекающем в виде синдромов множественной, моноспинальной или краниальной невропатии, радикулопатий, невропатий, пациентам с энцефаломиелитами или миелитами, артралгиями, Лайм-артритами при наличии болевого синдрома.*

- Рекомендуется для потенцирования действия ноотропных препаратов обязательное использование в лечении боррелиоза с поражением нервной системы всем пациентам комплекса витаминов группы В в период ранней (3-5 день болезни) и поздней реконвалесценции для потенцирования действия других психостимуляторов и ноотропных препаратов [3, 5, 17, 79].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.3 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение не проводится.

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

- Рекомендован прием (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта/врача физической и реабилитационной медицины при неврологических дефицитах и патологии опорно-двигательного аппарата [1, 2, 5, 7, 9].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

  Комментарии: *медицинскую реабилитацию всем пациентам, перенесшим ЛБ, осуществлять в медицинских организациях государственной системы здравоохранения или их соответствующих структурных подразделениях медицинских организаций, включая центры восстановительной медицины и реабилитации, а также санаторно-курортное лечение по профилю. При проведении*

реабилитации должны быть соблюдены основные принципы:

- реабилитационные мероприятия должны начинаться уже в периоде разгара или в периоде ранней реконвалесценции;

- необходимо соблюдать последовательность и преемственность проводимых мероприятий, обеспечивающих непрерывность на различных этапах реабилитации и диспансеризации;

- комплексный характер восстановительных мероприятий с участием различных специалистов и с применением разнообразных методов воздействия;

- адекватность реабилитационно-восстановительных мероприятий и воздействий адаптационным и резервным возможностям реконвалесцента. При этом важны постепенность возрастания дозированных физических и умственных нагрузок, а также дифференцированное применение различных методов воздействия;

- постоянный контроль эффективности проводимых мероприятий. При этом учитываются скорость и степень восстановления функционального состояния и профессионально-значимых функций, переболевших (косвенными и прямыми методами).

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

Общие подходы к профилактике.

Профилактика ЛБ складывается из мер специфической и неспецифической защиты.

5.1 Специфическая профилактика Лайм-боррелиоза

Вакцинопрофилактика ЛБ до настоящего времени отсутствует.

Показанием к проведению экстренной профилактике является факт присасывания клеща, результаты паразитолого-микробиологических исследований – выявление боррелий в присосавшемся клеще методом ПЦР или темнопольной микроскопии. Всем пациентам, пострадавшим от нападения клеща, необходимо назначить антибиотикопрофилактику ЛБ в максимально ранние сроки после его обнаружения с целью предупреждения развития инфекции. Профилактическую антибактериальную терапию необходимо начинать не позднее 5 суток от момента присасывания клеща, наиболее эффективно с первых суток, что достоверно уменьшает риск развития ЛБ [3, 4, 5, 61].

- Рекомендовано проводить экстренную антибиотикопрофилактику болезни Лайма при обнаружении в клеще ДНК боррелий методом ПЦР не позднее 5-х суток с момента присасывания клеща [4, 5, 17]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *применение антибактериальных препаратов системного действия в первые 72 часа от момента присасывания клеща достоверно уменьшают риск развития болезни Лайма. В качестве экстренной антибиотикопрофилактики рекомендуется назначать:*

- *#Доксициклин** по 0,1 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней. При назначении #доксициклина** в форме моногидрата (гидрохлорида) после 5-го дня от момента присасывания клеща - курс приема препарата удлиняется до 10 дней. Следует учитывать возможность развития фотосенсибилизации при приеме #доксициклина** в летнее время [4, 5, 17, 70, 74, 75, 76, 79]*
- *пролонгированный пенициллин, чувствительный к бета-лактамазам - #бензатина бензилпенициллин* +Бензилпенициллин прокаина - *1,5 млн. МЕ, курс – однократно [5, 74, 75, 76, 79];*
- *#Амоксициллин** - по 0,5 г 3 раза в сутки, курс - 5 дней; #амоксициллин [Клавулановая кислота]** - по 0,325 г 3 раза в сутки, курс - 5 дней [5, 74, 75, 76, 79]*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

5.2 Неспецифическая профилактика Лайм-боррелиоза

Меры неспецифической профилактики включают защиту от нападения клещей и/или их уничтожение:

1) Организацию мероприятий по борьбе с клещами – переносчиками инфекций. С этой целью эпидемиологическими службами организуются и проводятся плановые акарицидные обработки территорий в местах оздоровительных учреждений, отдыха, туризма, в парках и на территориях садово-огородных кооперативов.

2) Применять репелленты, содержащие ДЭТА или перметрин, разрешенные для использования у детей. Репелленты наносятся на кожу или одежду (согласно инструкции). [3, 56, 57, 58].

3) Избегать посещения мест обитания клещей (лесные биотопы с высокой травой, кустарником) в мае-июне; в походах следует держаться троп; следует надевать одежду с длинными рукавами и штанинами, штанины желательно заправлять в длинные носки. Волосы следует прятать под головной убор. Чтобы клещей было легче заметить, предпочтительно надевать светлую одежду; во время пребывания в лесу рекомендуется регулярно осматривать одежду; по возвращении из леса производится осмотр одежды и тела. Поскольку некоторые участки тела недоступны самостоятельному осмотру, следует прибегнуть к помощи друзей или близких для осмотра спины и волосистой части головы.

Личиночные формы клещей очень мелки, их можно не заметить на одежде. Во избежание их присасывания одежду рекомендуется простирать в горячей воде [3, 56, 57, 58]. Эффективность профилактических мер по предотвращению болезни Лайма с использованием защитной одежды составила 40%.

4) Проводить санитарно-просветительные работы среди населения.

5) При обнаружении присосавшегося клеща, следует немедленно его удалить. Чем раньше клещ удален, тем меньше вероятность заражения. Удалять клеща можно маникюрным пинцетом или нитью, обвязав ее вокруг головы паразита. Клещ удаляется раскачивающе-выкручивающими движениями. Необходимо избегать раздавливания клеща [4, 5, 7].

5.3 Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение за всеми реконвалесцентами ЛБ независимо от клинической формы, осуществляет врач-инфекционист/врач-невролог/врач общей практики (семейный врач). при развитии Лайм-кардита и/или Лайм-артрита наблюдение осуществляет врач-кардиолог. При наличии показаний проводятся консультации узких специалистов и дополнительные инструментальные и лабораторные методы обследования пациентов. Диспансерное наблюдение направлено не только на коррекцию возможных жалоб и остаточных дефицитов, но и на профилактику обострений ЛБ [3].

При отсутствии органных поражений диспансеризация осуществляется через 1 месяц после окончания лечения, затем через 3, 6, и 12 месяцев, обязательно с проведением контроля сероконверсии (определение антител класса М (IgM) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови, определение антител класса G (IgG) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови методом ИФА). Длительность наблюдения составляет от 2 лет до перевода во взрослую медицинскую сеть (при хроническом течении). Схема диспансерного наблюдения в зависимости от стадии и клинического синдрома представлена в таблице 1 [3].

Основанием для снятия с диспансерного учета считать полное восстановление работоспособности, удовлетворительное самочувствие, отсутствие клинических признаков заболевания, положительная сероконверсия [3].

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь пациентам с болезнью Лайма оказывается в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;

- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;

- специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Медицинская помощь пациентам с подозрением на болезнь Лайма оказывается в условиях:

- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь предусматривает:

- первичную доврачебную медико-санитарную помощь;

- первичную врачебную медико-санитарную помощь;

- первичную специализированную медико-санитарную помощь.

Первичная медико-санитарная помощь оказывается в амбулаторных условиях. Первичная доврачебная медико-санитарная помощь в амбулаторных условиях осуществляется в фельдшерско-акушерских пунктах средним медицинским персоналом.

При наличии в этих учреждениях врача, медицинская помощь оказывается в виде первичной врачебной медико-санитарной помощи.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-инфекционистом медицинской организации, оказывающим медицинскую помощь в амбулаторных условиях (поликлиника).

При подозрении или выявлении болезни Лайма на амбулаторном этапе - врач - участковый терапевт (врачи общей практики (семейные врачи), врач-инфекционист, средние медицинские работники медицинских организаций) направляют больного на госпитализацию в стационар для оказания ему специализированной медицинской помощи. Направление на стационарное лечение при подозрении на Лайм-боррелиоз выдается в сроки, не превышающие 24 часов с момента первичного врачебного осмотра.

Специализированная, медицинская помощь больным с болезнью Лайма 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.

Лечение болезни Лайма осуществляется в условиях стационара по направлению врача-терапевта участкового, врача-инфекциониста, врача общей практики (семейного врача).

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

Стратификация рисков:

При отсутствии проведения курса антибактериальной терапии пациентам с манифестной и латентной формами болезни Лайма на ранних стадиях заболевания существует высокий риск хронического течения, развития неврологических, кардиальных и суставных поражений в течение 3-12 месяцев с момента инфицирования больного.

Критерии выздоровления:

- стойкая нормализация температуры;

- отсутствие интоксикации;

- нормализация или значительное уменьшение неврологического дефицита, проявлений недостаточности сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, купирование кожных проявлений.

8. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Да	Нет
	I Этап. Диагностика		
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный пациентам с подозрением на болезнь Лайма	Да	-
2.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный с целью выявления признаков поражения нервной системы	Да	-
3.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный при наличии явлений поражения средних и крупных суставов	Да	-
4.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный по показаниям для выявления признаков поражения сердца - Лайм-кардита	Да	-
5.	Выполнено исследование общего (клинического) анализа крови развернутого в рамках исследований общеклинического минимума	Да	-
6.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня глюкозы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего белка в крови и исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	Да	-
7.	Выполнена спинномозговая пункция при подозрении на воспалительное поражение оболочек и вещества головного мозга с последующим микроскопическим исследованием цереброспинальной жидкости, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза) и биохимическим исследованием с определением уровня белка, глюкозы, натрия, хлоридов и лактата	Да	-
8.	Выполнена повторная спинномозговая пункция в динамике на 7-10 сутки с последующим проведением общего (клинического) анализа спинномозговой жидкости, цитологического исследования клеток спинномозговой жидкости и определение уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня глюкозы	Да	-
9.	Выполнено определение антител класса М (IgM) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови, определение антител класса G (IgG) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови методом ИФА, РНИФ не ранее чем через 10-14 дней от начала заболевания	Да	-

10.	Проведена офтальмоскопия при поражении органа зрения и перед проведением спинномозговой пункции	Да	-
11.	Выполнено молекулярно-биологическое исследование СМЖ на возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы Borrelia burgdorferi sensu lato с определением их ДНК в СМЖ методом ПЦР при наличии поражения оболочек и вещества головного мозга	Да	-
12.	Выполнено определение антител (класса M и G) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы Borrelia burgdorferi sensu lato в крови в крови методом иммуноферментного анализа	Да	-
13.	Выполнена регистрация электрокардиограммы всем пациентам с ЛБ	Да	-
14.	Выполнена эхокардиография пациентам с болезнью Лайма с поражением сердечно-сосудистой системы для оценки сократительной способности миокарда	Да	-
15.	Выполнена электроэнцефалография при наличии общемозговой и/или очаговой неврологической симптоматики, судорожного синдрома	Да	-
16.	Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастированием пациентам с клиническими симптомами нейроборрелиоза	Да	-
17.	Проведено ультразвуковое исследование суставов пациентам с клиническими симптомами болезни Лайма при артритах проведение ультразвукового исследования (УЗИ) суставов	Да	-
18.	Проведена электромиографии игольчатой (ЭМГ) всем пациентам с подозрением на нейроборрелиоз	Да	-
19.	Проведена регистрация вызванных потенциалов (ВП) коры головного мозга одной модальности	Да	-
II Этап. Лечение			
20.	Назначены антибактериальные препараты системного действия - тетрациклины, бета-лактамные антибактериальные препараты (пенициллины, цефалоспорины 2-3 поколений)	Да	-

Список литературы

1. Конькова-Рейдман А. Б., Злобин В. И., Тарасов В. Н. и др. Этиопатогенетические и клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов в природных очагах Южного Урала // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2010. – Т. 5, № 54. – С. 24-34.
2. Миноранская Н.С. Патогенетические и иммунологические особенности течения иксодовых клещевых боррелиозов. Сибирский медицинский журнал. – 2007. – №1. – 5-8.
3. Конькова-Рейдман А. Б., Злобин В. И. Клинический полиморфизм иксодовых клещевых боррелиозов (микст-инфекция с клещевым энцефалитом) на территории Южно-Уральского региона России // Сибирский медицинский журнал (Иркутск) , 2011. – Т. 100, № 1. – С. 17-20.
4. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - (Серия "Национальные руководства"). - DOI: 10.33029/9704- 6122-8-INB-2021-1-1104. - ISBN 978-5-9704-6122-8.
5. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). – СПб.: «Фолиант», 2000. – 160 с.
6. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ /Нальчик: ООО «Полиграфсервис и Т», 2010. – 328 с.
7. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / М., 2013. – 464 с.
8. Liang F. T., Jacobs M. B., Philipp M. T. C-terminal invariable domain of VlsE may not serve as target for protective immune response against *Borrelia burgdorferi* // Infect. Immunol. – 2001. – Vol. 69. – P. 1337-1343.
9. *Borrelia burgdorferi* gene expression in vivo and spirochete pathogenicity / J. Anguita, S. Samanta, B. Revilla et al. // Infect Immun. – 2000. – Vol. 68, N 3. – P. 1 222-1230.
10. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С, Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. — СПб.: Гиппократ, 1992. — 256 с.
11. Steere A. C., Strle F., Wormser G. P. et al. Lyme borreliosis. // Nat Rev Dis Primers. 2016 Dec 15; 2:16090. doi: 10.1038/nrdp.2016.90.
12. Botey-Bataller J., Vrijmoeth H. D., Ursinus J. et al. A comprehensive genetic map of cytokine responses in Lyme borreliosis / Nat. Commun. 2024 May 7; 15 (1):3795. doi: 10.1038/s41467-024-47505-z.
13. Cheng M., Xu J., Ding K. et al. Attenuation of relapsing fever neuroborreliosis in mice by IL-17A blockade. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Oct 18;119(42):e2205460119. doi: 10.1073/pnas.2205460119.

14. Grygorczuk S., Czupryna P., Dunaj J. et al. The chemotactic cytokines in the cerebrospinal fluid of patients with neuroborreliosis. // Cytokine. 2021 Jun;142:155490. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155490.

15. Макаренко Л.А., Кудрина М.И., Побединская И.Н. Состояние иммунной системы при болезни Лайма // Рос. журнал кожных и венерических болезней, 2002. - № 3.- С. 9-11

16. Rittihg M., Krause A., Haupl N. et al. Colling phagocytosis in the nrefetial phagocytic mechanism for *Borrelia Burgdorferi* // Program and Abstr. of V Intern. Conf. on Lymenorreliosis. — Arlington, USA., 1992. — № 112.

17. Воробьева Н. Н. Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. — Пермь: Урал-Пресс 1998. - 136 с. 54.

18. Dulipati V., Meri S., Panelius J. Complement evasion strategies of *Borrelia burgdorferi sensu lato.* FEBS Lett. 2020 Aug;594(16):2645-2656. doi: 10.1002/1873-3468.13894.

19. Izac J.R., O'Bier N.S., Oliver L.D.Jr. et al. Development and optimization of OspC chimeritope vaccinogens for Lyme disease. // Vaccine. 2020 Feb 18;38(8):1915-1924. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.01.027.

20. Steere A.C., McHugh G., Damle N. et al. Prospective study of serologic tests for lyme disease. // Clin Infect Dis. 2008 Jul 15;47(2):188-95. doi: 10.1086/589242.

21. Зверева Н.Н., Шакарян А.К., Сайфуллин Р.Ф. и др. Современное состояние проблемы иксодового клещевого боррелиоза (болезни Лайма) у детей // *Детские инфекции,* 2017. – Т. 16, № 1.- С. 27-31. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-1-27-31.

22. Afzelius, A. Erythema chronicum migrans / A. Afzelius // Acta dermatovenereologica. – 1921. – Vol. 2. – P. 120-125.

23. Afzelius, A. Verhandlungen der dermatologischen Gesellschaft zu Stocholm / A. Afzelius // Arch. Dermatol. Syph. – 1910. – Bd. 101. – S. 404.

24. Lipschutz, B. Zur Kenntnis der «Erythema chronicum migrans» / B. Lipschutz // Acta dermatovenereologica (Stockholm). – 1931. – Vol. 12. – P. 100-102.

25. Миноранская Н.С., Рукша Т.Г. Дерматологические проявления клещевого боррелиоза в Красноярском крае // Росс. журнал кожных и венерических болезней, 2014. – № 1. – С. 32-36.

26. Ватитуна Н. А., Шинский Г. Э., Самсонов В. А. Кожные проявления ранней стадии болезни Лайма // Вестн. дерматологии и венерологии, 2004. – № 1. – С. 9-13.

27. Ghayad Z., Hou C. Erythema migrans in early disseminated Lyme disease // J. Am. Osteopath. Assoc., 2012. – Vol. 112, № 11. – P. 748.

28. Лобзин Ю. В., Крумгольц В. Ф., Усков А. Н. и др. Дифференциальная диагностика поражений кожи при иксодовых клещевых боррелиозах // Эпидемиология и инфекц. Болезни, 2002. – № 5. – С. 53-57.

29. Mullegger R. R. Dermatological manifestations of Lyme borreliosis // Eur. J. Dermatol., 2004. – Vol. 14, № 5. – P. 296-309.

30. Bannwarth, A. Chronische lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und «Rheumatismus». Ein beitrag zum Problem «Allergie und Nervensystem» // Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten (Berlin). – 1941. – Vol. 113. – S. 284-376.

31. Bannwarth, A. Zur Klinik und Pathogenese der «Chronischen Lymphocytären Meningitis» // Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten (Berlin). – 1944. – Vol. 117. – S. 161-185.

32. Eriksson P., Schröder M. T., Niiranen K. et al. The Many Faces of Solitary and Multiple Erythema Migrans // Acta Derm Venereol. – 2013. – Vol. 93. № 6. – P. 693-700.

33. Коренберг, Э. И. Иксодовые клещевые боррелиозы : основные итоги изучения и профилактики в России // Матер. науч.-практ. конф. «Клещевые боррелиозы». – Ижевск, 2002. – С. 165-172.

34. Спирин Н. Н., Баранова Н. С., Фадеева О. А. и др. Хронический боррелиозный энцефаломиелит // Мед. альманах, 2011. – Т. 14, № 1. – С. 161-164.

35. Конькова-Рейдман А.Б. Этиологическая структура и особенности современного течения иксодовых клещевых боррелиозов в Челябинской области / А.Б. Конькова-Рейдман, Д.Н. Барсукова // Инфекционные болезни. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 32-39.

36. Fallon B. A., Nields J. A., Parsons B. et al. Psychiatric manifestations of Lyme borreliosis // J. Clin. Psychiatry. – 1993. – Vol. 54. – P.263-268.

37. Галюков И.А. Биоэлектрическая активность головного мозга при энцефалите и энцефалическом синдроме в восстановительном периоде нейроборрелиоза // Вестник ЧПГУ, 2010. - № 3. – С. 243-251

38. Mikkilä H. O., Seppälä I. J., Viljanen M. K. et al. The expanding clinical spectrum of ocular Lyme borreliosis / // Ophthalmology, 2000. – Vol. 107, № 3. – P. 581-587

39. Klaeger A. J., Herbort C. P. Cotton wool spots as possible indicators of retinal vascular pathology in ocular Lyme borreliosis // Int. Ophthalmol., 2010. – Vol. 30, № 5. – P. 599-602.

40. Scheffold N., Sucker C., Bergler-Klein J. et al. Acute myocarditis and cardiomyopathy in Lyme borreliosis // Z. Kardiol. , 2000. – Vol. 89, № 11. – P. 1046-1052.

41. Kubanek M., Sramko M., Berenova D. et al. Detection of Borrelia burgdorferi sensu lato in endomyocardial biopsy specimens in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy // Eur. J. Heart Fail., 2012. – Vol. 14, № 6. – P. 588-596.

42. Тимофеева Е.В., Дракина С.А., Орлова С.Д. Лабораторная диагностика Лайм-боррелиоза на современном этапе // Мед.новости, 2012. - № 12. – С. 9-14.

43. Gajovic O., Todorovic Z., Neesic L., Lazic Z. LYME BORRELIOSIS – DIAGNOSTIC DIFFICULTIES IN INTERPRETING SEROLOGICAL RESULTS // Med. Ped. – 2-12. – Vol. 63 (11-12). – P. 839-843.

44. Решетова Г. Г., Шевцова О.В. Современный взгляд на патогенетические механизмы поражения суставов у больных иксодовым клещевым боррелиозом // Бюлл. Сибирской медицины, 2009. - № 4. – С. 98-104.

45. Ананьева Л.П. Иксодовые клещевые боррелиозы (Лаймская болезнь): экология, клиническая картина, этиология // Тер. архив, 2000. - № 5. – С. 72-78.

46. Karlsson M., Möllegård I., Stiernstedt G., Wretlind B. Comparison of Western blot and enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of Lyme borreliosis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1989. – Vol. 8, № 10. – P. 871-877. doi: 10.1007/BF01963773.

47. Zöller L., Cremer J., Faulde M. Western blot as a tool in the diagnosis of Lyme borreliosis // Electrophoresis, 1993. – Vol. 14, № 9. – P. 937-944. doi: 10.1002/elps.11501401149.

48. Mavin S., Evans R., Cornulier T., Bowman A.S. The development of an IgG avidity Western blot with potential to differentiate patients with active Lyme borreliosis from those with past infection // J. Microbiol. Methods A.S., 2018. – Vol. 146. – P 71-76. doi: 10.1016/j.mimet.2018.02.002. Epub 2018 Feb 6.

49. Sanderson V. P., Miller J.C., Bamm V.V. et al. Profiling disease burden and *Borrelia* seroprevalence in Canadians with complex and chronic illness // PLoS One, 2023. – Vol. 18, № 11: e0291382. doi: 10.1371/journal.pone.0291382

50. Stedingk L.V., Olsson I., Hanson H.S. et al. Polymerase chain reaction for detection of Borrelia burgdorferi DNA in skin lesions of early and late Lyme borreliosis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1995. – Vol. 14, № 1. – P. 1-5. doi: 10.1007/BF02112610

51. Спирин Н.Н., Баранова Н.С., Степанов И.О. и др. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и хронического боррелиозного энцефаломиелита // Нервные болезни, 2013. - № 4. – С. 41-46.

52. Бондаренко А.Л., Сапожникова В.В. Регуляторные Т-лимфоциты у пациентов с эритемной формой клещевого боррелиоза // Журнал инфектологии. 2021;13(2): 21-22

53. Бондаренко А.Л., Сапожникова В.В. Анализ клинико-эпидемиологических, лабораторных показателей и цитокинового статуса у пациентов с эритемной и безэритемной формами иксодового клещевого боррелиоза. Инфекционные болезни. 2018; 16 (2):34-42.

54. Бондаренко А.Л., Сапожникова В.В. Патогенетическая характеристика интерлейкинов сыворотки крови у пациентов с эритемной формой I стадии боррелиозной

инфекции. Инфекционные болезни. 2016; 14(1): 44-45.

55. Сапожникова В.В., Бондаренко А.Л. Многофакторный анализ клинико-лабораторных показателей, уровней IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 и специфических антител в сыворотке крови у больных безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(11): 676-681.

56. Бондаренко А.Л., Сапожникова В.В. Роль цитокинов в развитии сочетанных органных поражений у пациентов с 3-й стадией боррелиозной инфекции. Инфекционные болезни. 2016; 14(3):14-21.

57. Schlesingcr PA, Duray PH, Burker BA, et al. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, Borrelia burgdorferi. Ann Internal Med 1985 Jul;103(1):67-8

58. Leslein N. Pregnancy and Lyme Disease. Proc Obstet Gynecol. 2010 Apr;1(1):12.

59. Maraspin V1, RužićSabljić E, Pleterski-Rigler D, Strle F. Pregnant women with erythema migrans and isolation of borreliae from blood: course and outcome after treatment with ceftriaxone. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011 Dec;71(4):446-8.

60. Sjowall J. Clinical and immunological aspects of Lyme Borreliosis [dissertations]. [Lincoping (PA)]: University of Lincoping ;2011. 134 p.

61. Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л. Влияние климатических факторов на распространение клещевых инфекций на территории Кировской области. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 2 (63). С. 48-51.

62. Бондаренко А.Л., Аббасова С.В., Тихомолова Е.Г., Тарловский А.К., Тарловская Е.И., Мищенко Л.А., Плотникова В.Г. Характеристика кардиальных проявлений раннего периода Лайм-боррелиоза. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003; 2:47-50

63. Бондаренко А.Л., Тихомолова Е.Г., Любезнова О.Н., Быстрых Н.Ю. Особенности течения хронического Лайм-боррелиоза. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005; 2:25.

64. Бондаренко А.Л., Тарловская Е.И., Тихомолова Е.Г., Жолобова Т.В. Боррелиозная инфекция как возможная причина развития дилатационной кардиомопатии в эндемичном регионе. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007; 4:37-38.

65. Paul M Lantos, Jeffrey Rumbaugh, Linda K Bockenstedt, Yngve T Falck-Ytter, Maria E Aguero-Rosenfeld, Paul G Auwaerter, Kelly Baldwin, Raveendhara R Bannuru, Kiran K Belani, William R Bowie, John A Branda, David B Clifford, Francis J DiMario, Jr, John J Halperin, Peter J Krause, Valery Lavergne, Matthew H Liang, H Cody Meissner, Lise E Nigrovic, James (Jay) J Nocton, Mikala C Osani, Amy A Pruitt, Jane Rips, Lynda E Rosenfeld, Margot L Savoy, Sunil K Sood, Allen C Steere, Franc Strle, Robert Sundel, Jean Tsao, Elizaveta E Vaysbrot, Gary P Wormser, Lawrence S Zemel. AAN/ACR/IDSA 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis

and Treatment of Lyme Disease, Clinical Infectious Diseases, Volume 72, Issue 1, 1 January 2021, Pages e1-e48, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1215.

66. Daniel J. Cameron, MD MPH; Lorraine B. Johnson, JD; Elizabeth L. Maloney, MD ILADS Treatment Guidelines. Evidence Assessments and Guideline Recommendations in Lyme Disease: The Clinical Management of Known Tick Bites, Erythema Migrans Rashes and Persistent Disease, Expert Review of Anti-infective Therapy. Volume 12, 2014 - Issue 92014, https://doi.org/10.1586/14787210.2014.940900

67. Lyme disease NICE guideline. Published: 11 April 2018 Last updated: 17 October 2018 www.nice.org.uk/guidance/ng95

68. Основы лучевой диагностики и терапии / под ред. С. К. Терновой - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 1000 с. (Серия "Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии". - ISBN 978-5-9704-2564-0.

69. Конькова-Рейдман, А.Б. Клинико-диагностические аспекты инфекций, передающихся иксодовыми клещами, на современном этапе / А.Б. Конькова-Рейдман, Д.Н. Барсукова, Е.И. Бондаренко // Сборник научных статей по итогам работы Межвузовского научного конгресса. Высшая школа : научные исследования. – Москва, 2019. – С. 66-70.

70. СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" с 01.09.2021. https://docs.cntd.ru/document/573660140

71. Рюмин А. М., Богданова Т. В., Соболевская О.Л. Диагностика хронического Лайм-боррелиоза, протекающего с поражением опорно-двигательного аппарата // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2025. – Т. 14, № 2. – С. 105-109.

72. Миноранская Н.С. Иксодовые клещевые боррелиозы: клиника, иммунологические аспекты, прогноз исходов заболевания / Автореф. дисс…. дмн. – СПб, 2015. – 32 с

73. Лукашева Л.В., Лепехин А.В., Жукова Н.Г. и др. Клинические проявления и дифференциальный диагноз иксодовых клещевых боррелиозов // Бюлл. сиб. медицины, 2006. – Прил.1. – С. 99-105. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2006--99-105

74. Белов Б. С., Ананьева Л. П. Болезнь Лайма: современные подходы к профилактике, диагностике и лечению (по материалам международных рекомендаций 2020 г.) https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-547-554

75. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, et al: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of Lyme disease. Clin Infect Dis 72(1):e1–e48, 2021. doi: 10.1093/cid/ciaa1215

76. Nguyen CT, Cifu AS, Pitrak D: Prevention and Treatment of Lyme Disease. JAMA 327(8):772–773, 2022. doi: 10.1001/jama.2021.25302.

77. Волосач О.А. Гранулоцитарный анаплазмоз человека / Журнал Гродненского государственного медицинского университета, 2015. - № 2. – С. 151-153.

78. Bakken J.S., Dumler J.S. Clinical diagnosis and treatment of human granocytotropic anahlasmosis // Ann. N.Y. Acad.Sci. – 2006. – V 1078. – P. 236-247.

79. Лукашова Л.В., Карпова М.Р., Лепехин А.В. и др. Иксодовые клещевые боррелиозы // Бюлл. сибирской медицины, 2006. – Т. 5, № 1. – С. 59-66.

80. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 720 с.

81. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход / К. Пайл, Л. Кеннеди; пер. с англ. под ред. Н.А. Шостак. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.- 368 с.

82. Неврология : национальное руководство : в 2-х т. / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - Т. 1. - 880 с.

Приложение А 1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Бондаренко А.Л. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Кировского ГМУ
2. Горелов А.В. - академик РАН, профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова» Минздрава Росс
3. Конькова-Рейдман А.Б.- д.м.н. доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ
4. Миноранская Н.С. - д.м.н. доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
5. Новак К.Е. - к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
6. Тер-Багдасарян - к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ
7. Усков А.Н. – начальник отдела организации оказания медицинской помощи взрослым ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России, д.м.н., доцент
8. Усенко Д. В. - д. м. н., руководитель образовательного центра, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.
9. Черных В.И. – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, заведующий инфекционным отделением № 1 Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения Красноярской межрайоной клинической больницы скорой медицинской помощи им. Н.С. Карпвича
10. Чуланов В. П. - д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ НМИЦ Фтизиопульмонологии и инфекционных болезней МЗ РФ.
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.

Разработчики клинических рекомендаций подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов.

Приложение А2 Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-инфекционисты;
2. Врачи-терапевты;
3. Врачи общей практики (семейные врачи).

Таблица П1. 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 П2. 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 П3. 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 А 3. 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 N 46740); (http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201705170016?rangeSize=1) ;

4. Федеральный закон Российской Федерации от 29 ноября 2010 г. N 326-ФЗ "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»;

5. Федеральный закон Российской Федерации от 30 марта 1999 № 52-ФЗ "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" (ред. от 13.07.2020);

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);

7. 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", зарегистрирован в Минюсте РФ 25 августа 2010 г., регистрационный №18247 (ред. 09.04.2018);

8. Приказ Минздрава России от 16.05.2019г. №302н (ред. от 19.11.2020) «Об утверждении порядка прохождения диспансерного наблюдения в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях»; (Зарегистрировано в Минюсте России 07.06.2019 N 54887) (https://docs.cntd.ru/document/554715762)

9. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10) (https://mkb-10.com/);

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...") (Зарегистрировано в

Минюсте России 15.02.2021 №62500);

11. Методические указания МУ 3.5.3011-12 «Неспецифическая профилактики клещевого вирусного энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.04.2012 г.) (https://docs.cntd.ru/document/1200095239)

12. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 (ред. от 25.05.2022) 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) (Зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 N 62500)

13. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 16 мая 2019 г. N 302н "Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях" (с изменениями и дополнениями) (https://base.garant.ru/72265358/)

15.Приказ Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям" (https://docs.cntd.ru/document/727605537).

16.Приказ Минздрава России от 10.05.2017г. №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (https://docs.cntd.ru/document/436733768).

17.Государственный реестр лекарственных средств (http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx);

18. Стандарты лечебного питания. Методическое руководство. 2017 г. Доступ: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/manuals/adults//

19. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 11) (https://mkb-11.com/)

20. Приказ от 24 сентября 2020 г. n 1010н «О внесении изменений в раздел II "Номенклатура медицинских услуг" Номенклатуры медицинских услуг», утвержденной Приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 13 октября 2017 г. N 804н (https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=378890)

Этапы серологической диагностики Лайм-боррелиоза [3, 7, 23, 25, 34, 36, 37]

<table>
<tr><td colspan="3">Первый этап – качественная и количественная оценка наличия специфических антител (НРИФ, ИФА)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Результат положительный</td><td>Результат отрицательный</td></tr>
<tr><td colspan="2">Переход ко второму этапу</td><td>Окончание исследования (для окончательного исключения ранней стадии ЛБ - повторное исследование по первому этапу через 3-4 недели после первого)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Второй этап – определение специфичности IgG или IgM к определенным белкам боррелий (Western-blot)</td></tr>
<tr><td>Результат положительный</td><td>Результат неопределенный</td><td>Результат отрицательный</td></tr>
<tr><td>Подтверждение серологическое диагноза</td><td>Повторное исследование через 1-2 недели после первого (не исключен ложный результат первого исследования)</td><td>окончание исследования - ложный результат первого этапа</td></tr>
</table>

Дифференциальная диагностика Лайм-боррелиоза с другими заболеваниями, переносимыми иксодовыми клещами

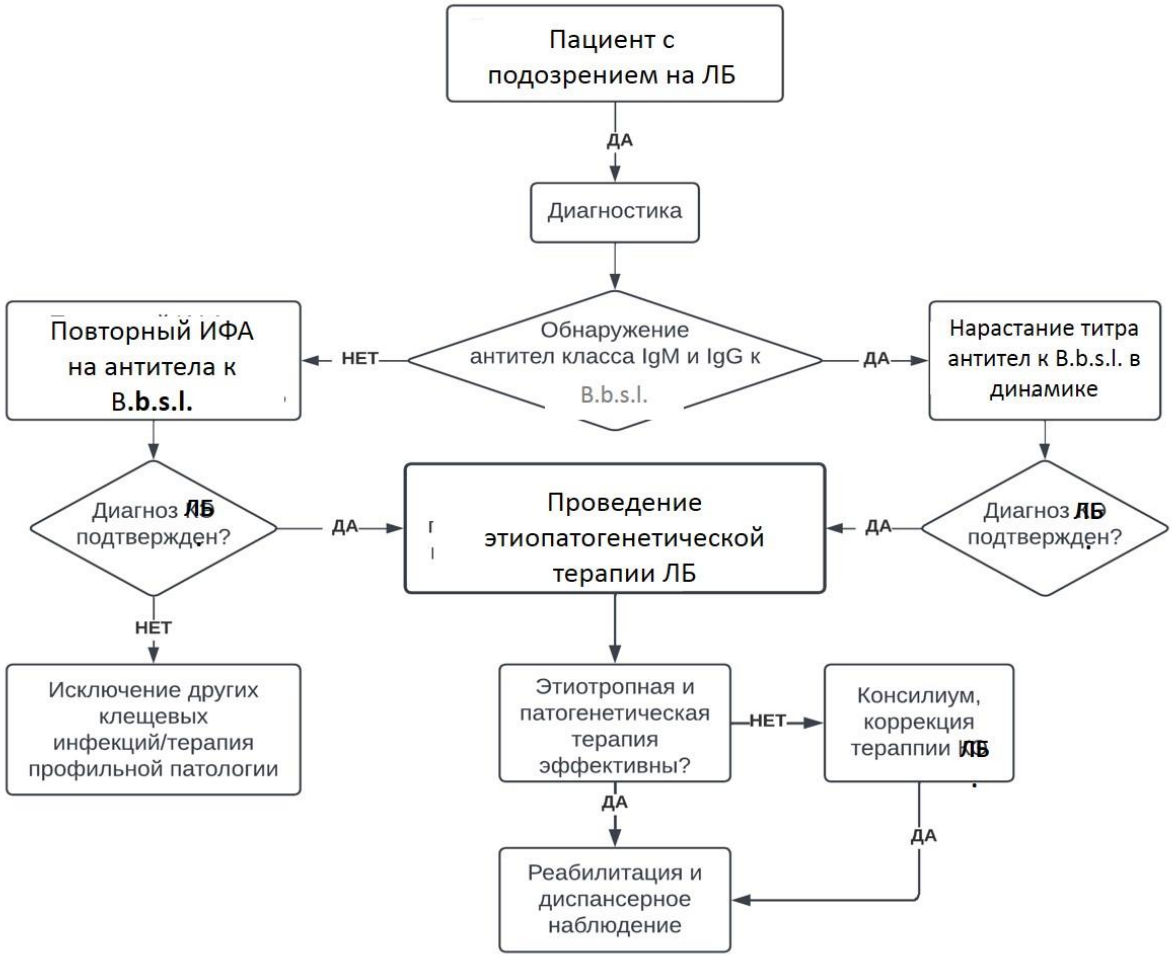
Заболевание	**Клинические критерии дифференциальной диагностики**
Клещевой энцефалит	Выраженная лихорадка, общемозговая, неврологическая симптоматика
Моноцитарный эрлихиоз человека	Острое начало, лихорадка (чаще двухволновая) с ознобом, миалгии, артралгии, экзантема, катаральные явления, гиперемия лица, слизистой ротоглотки, инъекция сосудов склер, лимфаденопатия, кардиалгии, сердцебиение, относительная брадикардия, гепатомегалия, менингеальные симптомы, серозный менингит, тромбоцитопения, лейкопения, палочкоядерный нейтрофилез, лимфопения, моноцитопения, ускоренная СОЭ

Гранулоцитарный анаплазмоз человека	Лихорадка (чаще двухволновая) с ознобом, астения, миалгии, артралгии, бледность кожных покровов, гиперемия слизистой ротоглотки, инъекция сосудов склер, конъюнктив, гепатомегалия, менингеальные симптомы, тромбоцитопения, лейкопения, палочкоядерный нейтрофилез, лимфопения, моноцитопения, ускоренная СОЭ; активность трансаминаз, гипоизостенурия, эритроцитурия, протеинурия
Бабезиоз	Высокая (40°С) и длительная (8-10 дней) лихорадка, выраженная интоксикация, гепатомегалия, желтуха, гемолитическая анемия, отсутствие эффекта антибактериальной терапии
Клещевой сыпной тиф Северной Азии	Острое начало, высокая лихорадка с ознобом, миалгии, артралгии, головная боль, первичный аффект с регионарным лимфаденитом, розеолезно-папулезная экзантема

Дифференциальная диагностика Лайм-боррелиоза с другими спирохетозами

Заболевание	**Клинические критерии дифференциальной диагностики**
Сифилис	Половой путь передачи, поражение половых органов, твердый шанкр с типичной локализацией
Лептоспироз	Водный, контактно-бытовой и пищевой пути передачи, острое начало, выраженная интоксикация, миалгии, гепатомегалия, желтуха, геморрагический, менингеальный, мочевой синдромы, воспалительные изменения периферической крови

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Лайм-боррелиоз – инфекционное заболевание, вызываемое определенным видом бактерий - боррелиями. Заболевание широко распространено в различных частях земного шара, на территории Российской Федерации ЛБ является наиболее частым из заболеваний, переносимых клещами. Для заболевания характерна весенне-летняя сезонность, однако встречаются случаи и осенью (сентябрь-октябрь). Как правило, нападение клещей отмечается в сельской местности, при посещении лесов и лесопарковых зон. Возможен занос клещей в жилища на шерсти домашних животных, предметах одежды, цветах или иных вещах, внесенных из леса. В таких случаях присасывание клеща может происходить через несколько дней после выхода человека из эндемичного очага. Инфицирование человека боррелиями происходит преимущественно в результате присасывания самки клеща. У взрослых клещ присасывается чаще всего в области шеи, груди, подмышечных впадин и паховых складок, т. е. в местах с тонкой кожей и обильным кровоснабжением. У детей наиболее частым местом прикрепления клеща является волосистая часть головы и заушные области. К сожалению, в ряде случаев, факт присасывания клеща может не фиксироваться (особенно в случаях нападения самцов клещей), что ведет к недооценке, возникающей в последствии симптоматики и поздней диагностике ЛБ.

Симптомы болезни Лайма.

Клинические симптомы ЛБ разнообразны, однако, наиболее характерными для заболевания являются кожные проявления. Типичным для ЛБ является появление кольцевидной эритемы, которая может возникать в период от нескольких часов до 30 дней после присасывания клеща и чаще локализуется в области укуса. Начальные проявления кольцевидной эритемы выглядят как красное пятно, центробежно увеличивающееся в размере с просветлением в центре или гомогенного вида (без просветления в центре) диаметром от 2 до 70 см. В ряде случаев кожные проявления БЛ могут выглядеть в виде множественных кольцевидных эритем или иных различных по форме и величине высыпаний.

Неспецифическими симптомами ЛБ, на ранних стадиях заболевания являются:

- лихорадка;
- озноб;
- головная боль;
- повышенная утомляемость;
- боли в мышцах и суставах;
- нарушение сна.

В некоторых случаях уже на ранних стадиях заболевания возможно вовлечение

сердечной и/или нервной системы. С присоединением соответствующих симптомов:

- нарушение сердечного ритма;

- нарушение движений в мимической мускулатуре лица;

- появление менингеальных симптомов.

Если ЛБ не лечить, она может принимать системный характер. Симптомы поздней стадии ЛБ включают артрит (болезненные, опухшие суставы) и разнообразные проблемы, связанные с вовлечением нервной системы.

Профилактика Лайм-боррелиоза

Основная мера профилактики – предотвращение присасывания клещей, для чего необходимо соблюдать следующие правила:

1. Использовать репелленты в соответствии с их инструкциями, чтобы помочь предотвратить нападение клещей.

2. При посещении лесов, зарослей травы и кустарников использовать одежду светлого цвета, с длинными рукавами и штанинами, заправлять штанины в носки или сапоги для дополнительной защиты. Регулярно осматриваться (само/взаимоосмотр) на наличие клещей при пребывании в зараженных районах.

3. При обнаружении присосавшегося клеща, максимально быстрое его удаление. Используйте пинцет для удаления клещей (либо иной остроконечный пинцет), захватите тело клеща как можно ближе к коже, легкими поворотами против часовой стрелки в устойчивом направлении вверх, осуществляйте осторожные движения, пока клещ не выйдет. Поместите клеща в герметичный сосуд для последующего его исследования на предмет возможных переносимых инфекций. Нанесите антисептик на область укуса, вымойте руки с мылом.

4. После того, как клещ удален, обратитесь к врачу и сообщите о факте присасывания клеща. Дальнейшая тактика ведения должна определяться врачом после объективного осмотра и получения данных об исследовании клеща.

Приложение Г1. Шкала Глазго (ШКГ) GlasgowComaScale [62]

Оригинальное название. Шкала Глазго (ШКГ) GlasgowComaScale

Источник: https://www.glasgowcomascale.org/

Тип: шкала

Назначение: предназначена для оценки степени нарушения сознания и комы. Шкала состоит из трёх тестов, оценивающих реакцию открывания глаз, речевые и двигательные реакции. За каждый тест начисляется определённое количество баллов.

Признак	Баллы
Открывание глаз	
Отсутствует	1
Как реакция на боль	2
Как реакция на голос	3
Спонтанное	4
Двигательная реакция	
Отсутствуют	1
Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение	2
Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение	3
Отдергивание конечности в ответ на болевое раздражение	4
Целесообразное движение (отталкивание) на болевое раздражение	5
Выполнение движений по команде	6
Вербальная реакция	
Отсутствует	1
Нечленораздельные звуки	2
Бессвязные слова, ответ не соответствует вопросу	3
Спутанная речь	4
Норма	5

Интерпретация результатов:
15 баллов — сознание ясное;
14-13 баллов — умеренное оглушение;
12—11 баллов — глубокое оглушение;
10—8 баллов — сопор;
7-6 баллов — умеренная кома;
5-4 баллов — глубокая кома;
3 балла — запредельная кома, смерть мозга.

Утверждено:

Общественная организация
«Российская ассоциация
эндокринологов»

Утверждено:

«Асоциации
ревмоортопедов»

Утверждено:

Общероссийская
общественная организация
«Асоциация
травматологов-ортопедов
России»

Клинические рекомендации

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПЕРЕЛОМЫ, ОСЛОЖНЯЮЩИЕ ОСТЕОПОРОЗ

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	M80 M80.1, M80.2, M80.3, M80.4, M80.5, M80.8, M80.9
Возрастная группа:	Взрослые
Год утверждения:	2025
Разработчик клинической рекомендации	Ассоциация травматологов и ортопедов России Российская ассоциация эндокринологов Ассоциация ревмоортопедов

Оглавление

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 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) 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 14

2.3 Лабораторные диагностические исследования 14

2.4 Инструментальные диагностические исследования 17

2.5 Иные диагностические исследования 21

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 21

3.1 Консервативное лечение 21

3.1.1. Базисная фармакотерапия как основа консервативного лечения патологических переломов 22

3.1.2. Особенности консервативного лечения патологических переломов проксимального отдела бедренной кости 26

3.1.3. Особенности консервативного лечения патологических переломов проксимального отдела плечевой кости 30

3.1.4. Особенности консервативного лечения патологических переломов тел позвонков 32

3.1.5. Особенности консервативного лечения патологических переломов дистального метаэпифиза лучевой кости 37
3.2 Хирургическое лечение 39
3.2.1. Хирургическое лечение патологических переломов проксимального отдела бедренной кости 39
3.2.2. Особенности лечения патологических переломов проксимального отдела плечевой кости 44
3.2.3. Особенности хирургического лечения патологических переломов тел позвонков 49
3.2.4. Особенности хирургического лечения патологических переломов дистального метаэпифиза лучевой кости 50
3.3 Хирургическая антибиотикопрофилактика 53
3.4 Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений 56
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 57
4.1. Реабилитация при патологических переломах проксимального отдела бедренной кости 57
4.2. Реабилитация при патологических переломах проксимального отдела плечевой кости 58
4.3. Реабилитация при патологических переломах тел позвонков 59
4.4. Реабилитация при патологических переломах дистального метаэпифиза лучевой кости 61
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики. **62**
6. Организация оказания медицинской помощи **64**
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) **65**
Критерии оценки качества медицинской помощи **67**
Список литературы **70**
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 89
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 90

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 92
Приложение А3.1 Рекомендуемые дозы, кратность и способ введения антикоагулянтов для профилактики при высокой степени риска развития ВТЭО у взрослых 92
Приложение А3.2 Рекомендуемые интервалы между профилактическим применением антикоагулянтов и нейроаксиальными вмешательствами 93
Приложение А3.3 Методика проведения паравертебральной блокады 93
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 95
Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента с патологическим переломом проксимального отдела бедренной кости (на фоне остеопороза) 95
Приложение Б2. Алгоритм ведения пациента с патологическим переломом проксимального отдела плечевой кости (на фоне остеопороза) 96
Приложение Б3. Алгоритм ведения пациента с патологическими переломами тел позвонков (на фоне остеопороза) 97
Приложение Б4 Алгоритм ведения пациента с патологическим переломом дистального метаэпифиза лучевой кости (на фоне остеопороза) 98
Приложение В. Информация для пациентов 99
Приложения Г - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 106
Приложение Г1. Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ) 106
Приложение Г2. Краткий опросник неспособности верхней конечности QuickDASH 107
Приложение Г3. Шкала индивидуальной оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений по Каприни 109

Список сокращений

АР — Ассоциация ревмоортопедов

АТОР — Ассоциация травматологов–ортопедов России

ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения

ДПИД — дезоксипиридинолин

ЗГТ — заместительная гормональная терапия

КТ — компьютерная томография

ЛФК — лечебная физическая культура

МДРК — мультидисциплинарная реабилитационная команда

МПК — минеральная плотность кости

МРТ — магнитно-резонансная томография

НПВП — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

НЯ — нежелательные явления

РАЭ — Российская ассоциация эндокринологов

РЕМС — радиочастотная эхографическая мультиспектроскопия

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

CTX-s — маркер резорбции, продукт деградации коллагена 1 типа

ТГВ — тромбоз глубоких вен

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

ФРМ — физическая реабилитационная медицина

DASH — Disability of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Measure, англ. — оценка удовлетворенности пациентом верхней конечностью в повседневной жизни

DXA — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

FDPS — фарнезил- дифосфат синтетаза

FRAX — алгоритм оценки индивидуальной 10-летней вероятности переломов

IGF-I — инсулиноподобный фактор роста-1

IGF-II — инсулиноподобный фактор роста-2

ISCD — Международное общество по клинической денситометрии

P1NP — N-терминальны пропептид проколлагена 1-го типа, маркер костеобразования

RANKL — рецептор лиганда ядерного фактора каппа-бета

TGF-β — трансформирующий ростовой фактор бета

VAS — визуально-аналоговая шкала

— лекарственный препарат для медицинского применения, используемый в несоответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата

** — препарат введен в список жизненно важных средств

Термины и определения

Патологический перелом — это перелом, который возникает на фоне структурных и количественных изменений костной ткани, снижающих ее прочность, поэтому происходит при незначительной травме или даже без нее.

Остеопороз — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся уменьшением массы кости в единице объема, нарушением структурных и прочностных характеристик костной ткани и, как следствие, увеличением риска развития переломов.

По международной классификации остеопороз включен в группу болезней XIII класса, подгруппу М80–82.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Патологический перелом при остеопорозе — перелом, который осложняет течение остеопороза и возникает при низкоэнергетической травме или спонтанно при кашле, чихании, подъеме тяжести [1].

Наиболее часто встречающиеся при остеопорозе патологические низкоэнергетические переломы относят к переломам–маркерам заболевания.

Переломы–маркеры остеопороза — патологические переломы проксимального отдела бедренной кости (ПОБК), дистального метаэпифиза лучевой кости, проксимального отдела плечевой кости, перелом тел(а) позвонков.

На фоне остеопороза возможны также патологические переломы ребер, костей таза, большеберцовой кости.

Переломы лодыжек, костей кисти и стопы в настоящее время не относят к патологическим переломам, характерным для остеопороза [2], хотя их риск при заболевании увеличивается.

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

Перелом на фоне остеопороза возникает при незначительной травме не только из-за снижения количества костной ткани, но и из-за ее структурных нарушений. Уменьшение массы кости, как основной характеристики остеопороза, не всегда сопровождается снижением механической прочности кости. Установлено, что качество костной ткани (микроархитектоника трабекул, накопление микропереломов трабекул, увеличение порозности кортикальной кости) влияет на прочность независимо [3] от массы кости. По некоторым данным [4], на долю минеральной плотности кости (МПК) приходится только 40 % прочности кости, 60 % определяется нарушением качества и структуры костной ткани.

Вероятность возникновения перелома у лиц с низкой массой кости во многом определяется наличием таких факторов риска [5, 6–12], как:

- пожилой возраст;
- склонность к падениям;
- курение;
- наличие более 3 хронических заболеваний в анамнезе;
- предшествующие переломы;

- прием препаратов, влияющих на метаболизм костной ткани (глюкокортикоиды, противоэпилептические, противоопухолевые препараты, антидепрессанты).

В свою очередь причины, увеличивающие вероятность падений, можно разделить на внешние и внутренние.

Внутренние причины обусловлены физическим состоянием пациента: астенией, деменцией, ортостатическими нарушениями, снижением подвижности суставов, слабым зрением, снижением слуха, низкой физической активностью, а также употреблением некоторых медикаментов, влияющих на неврологический статус.

К внешним причинам относятся бытовые и ситуационные факторы: недостаточное освещение, скользкая неровная поверхность и др.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Во всем мире остеопороз является причиной более 8,9 млн переломов ежегодно [13–15]. Анализ госпитализаций женщин старше 55 лет в клинику Меуо за период с 2000 по 2011 г. [16] показал, что на долю пациентов с переломами на фоне остеопороза приходится 40 % и их больше, чем госпитализированных с инфарктом миокарда, инсультом и раком молочной железы (соответственно 1124 против 668, 687 и 151 на 100 000 человек в год). Хотя остеопороз чаще встречается у женщин, по некоторым данным [17], в России каждый третий патологический перелом на фоне остеопороза – это перелом у мужчин. По прогнозам, ожидается дальнейшее увеличение количества переломов, что связывают в том числе и со старением популяции [18]. По данным Международного фонда остеопороза (IOF), в европейских странах к 2025 г. частота переломов ПОБК и тел позвонков вырастет значительнее, чем переломов дистального отдела предплечья, — на 32%, 27% и 21 % соответственно [1]. Увеличится количество переломов на фоне остеопороза и у мужчин: в 2025 г. [18] число переломов бедренной кости у них будет аналогичным числу переломов, имевших место у женщин в 1990 г., а к 2050 г. увеличится по сравнению с 1990 г. на 310 %, тогда как у женщин прирост составит 240 %, одновременно будут расти материальные и моральные затраты [19–21]. В России на основании анализа инцидентности переломов в двух городах (Ярославль и Первоуральск) рассчитано, что частота переломов ПОБК [22] составляет 279 на 100 000 населения у женщин и 176 — у мужчин, и, по прогнозам, 1 из 14 женщин старше 50 лет на протяжении оставшейся жизни перенесет перелом этой локализации, а в течение последующих 25 лет число переломов увеличится на 40 %.

В некоторых исследованиях [5] выявлена тенденция к увеличению частоты переломов проксимального отдела плечевой кости в возрастной группе старше 70 лет. Переломы чаще отмечаются у женщин, причем у лиц старше 60 лет с ожидаемой

продолжительностью жизни до 82 лет риск перелома плечевой кости достигает 8 % [23]. Некоторые исследователи [24] отмечали экспоненциальный рост числа переломов проксимального отдела плечевой кости с 50-летнего возраста. Есть точка зрения [25], что в период 2020–2030 гг. количество переломов проксимального отдела плечевой кости увеличится в геометрической прогрессии.

Число госпитализаций с переломами на фоне остеопороза также растет и в ряде стран достигает 70 % случаев от всех, госпитализированных с патологией опорнодвигательного аппарата [26]. В России, несмотря на отмеченную тенденцию к увеличению частоты переломов ПОБК на фоне остеопороза [27], госпитализация пациентов с переломами этой локализации в ряде регионов страны, как и сообщалось ранее [28], остается недостаточной.

Переломы дистального метаэпифиза лучевой кости вместе с переломами проксимального отдела плечевой кости на фоне остеопороза составляют более 30 % причин экстренных госпитализаций в травматологические отделения стационаров, а затраты на хирургическое лечение этих пациентов в среднем в 2 раза выше, чем при консервативном лечении [29]. Инцидентность перелома дистального отдела лучевой кости в России в зависимости от региона у лиц старше 50 лет колеблется от 195 до 320 у мужчин и от 790 до 186 у женщин на 100 000 населения [22, 30]. Перелом дистального метаэпифиза лучевой кости — не только маркер остеопороза, но и в 32 % случаев предиктор перелома ПОБК в течение последующих 5 лет [31, 32]. В то же время этот тип перелома у пожилых пациентов с клиническими факторами риска остеопороза редко служит основанием для проведения скрининга на предмет его выявления и начала лечения для профилактики повторных переломов [32].

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

М80 — остеопороз с патологическим переломом

М80.0 — постменопаузный остеопороз с патологически переломом;

М80.1 — остеопороз с патологическим переломом после удаления яичников;

М80.2 — остеопороз с патологическим переломом, вызванный обездвиженностью;

М80.3 — постхирургический остеопороз с патологическим переломом, вызванный нарушением всасывания в кишечнике;

М80.4 — лекарственный остеопороз с патологическим переломом;

М80.5 — идиопатический остеопороз с патологическим переломом;

M80.8 — другой остеопороз с патологическим переломом;

M80.9 — остеопороз с патологическим переломом неуточненный.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация переломов проксимального отдела бедренной кости

Для переломов ПОБК, осложняющих остеопороз, используют те же классификации, как и при посттравматических переломах этого отдела скелета: переломы шейки бедренной кости, или внутрикапсульные (медиальные), и вертельные, или внекапсульные (латеральные).

В классификации Pauwels учитывается угол между отломками: первая степень соответствует углу менее 30°, вторая — углу от 30 до 50° и третья — углу более 50°.

В классификации Garden учитывается**:** степень и характер смещения отломков:

I тип – неполные, вколоченные, вальгусные переломы;

II тип – вальгусные, завершенные, стабильные;

III тип – варусные переломы с небольшим смещением;

IV тип – варусные переломы со значительным смещением.

В классификации АО внутрикапсульные переломы ПОБК разделяются на 3 подгруппы по тяжести перелома и по прогнозу лечения: 31B1, 31B2, 31B.

Вертельные, или латеральные (внекапсульные), переломы различаются как:

а) межвертельные переломы — плоскость перелома проходит вблизи межвертельной гребешковой линии;

б) чрезвертельные переломы — плоскость перелома проходит через массив большого и малого вертелов. Эти переломы могут быть с отрывом и без отрыва малого вертела.

Внекапсульные (чрезвертельные и подвертельные) переломы по классификации АО также подразделяются на 3 подгруппы: 31A1, 31A2, 31A3 и 32A/B/C (1-3).

Классификация переломов проксимального отдела плечевой кости

При переломах проксимального отдела плечевой кости используются классификации AO/ASIF и Neer [33-36].

Анализ структуры переломов проксимального отдела плечевой кости показал, что большинство из них являются стабильными [37, 38].

Классификация компрессионных переломов тел позвонков

В основе классификации [39] лежит степень снижения высоты тела позвонка:

I степень — снижение высоты тела на 20%;

II степень — снижение высоты тела на 20-40%;

III степень — снижение высоты тела более 40%.

Классификация переломов дистального метаэпифиза лучевой кости

Различают стабильные и нестабильные переломы дистального метаэпифиза лучевой кости [40].

По классификации AO/ASIF нестабильные переломы шифруют как B2–3, C1–3.

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

Клиническая картина перелома проксимального отдела бедренной кости

Пациенты указывают на боль в области ПОБК, невозможность оторвать выпрямленную ногу от плоскости пола или кушетки, нарушение опороспособности конечности.

Клиническая картина перелома проксимального отдела плечевой кости

Особенностью переломов проксимального отдела плечевой кости при остеопорозе является минимальное смещение отломков (отмечается у 80–85 % пациентов), что обусловлено особенностями анатомической структуры области: капсула, надкостница, ротаторная манжета, мягкие ткани [41, 42]. При легкой ротации конечности и согнутом локтевом суставе проксимальный отдел нередко пальпируется как единое целое.

Переломы проксимального отдела плечевой кости могут осложниться повреждением n. axillaris или его ветвей, иннервирующих дельтовидную мышцу: верхний конец нижнего отломка плечевой кости может сдавить, а иногда и повредить сосудистонервный пучок в подмышечной впадине. Сдавление сосудисто-нервного пучка вызывает отек, венозный застой, расстройство чувствительности и параличи верхней конечности.

Клиническая картина перелома тел позвонков

Из-за бессимптомного течения [43–46] три четверти пациентов с переломами тел позвонков не обращаются за медицинской помощью в момент их возникновения, а боль в последующем объясняют наличием дегенеративных изменений в позвоночнике. В то же время эти болевые ощущения обусловлены прежде всего переломом, так как его наличие ведет к дополнительной перегрузке фасеточного сустава и, как следствие, перерастяжению капсульно-связочного аппарата сустава и развитию дегенеративного артрита.

Боль при переломе тела позвонка, в отличие от остеохондроза, появляется только при статической нагрузке, что связывают с реакцией чувствительных нервных волокон на микропереломы трабекул, число которых на фоне дефицита МПК и снижения прочности оставшихся костных структур в компримированном позвонке увеличивается [47].

В случаях, когда пациенты связывают боль в позвоночнике с возникшим переломом тела позвонка, она появляется внезапно среди полного здоровья, и пациенты могут указать на обстоятельства, предшествовавшие появлению боли. Чаще всего это подъем тяжести, иногда просто наклон туловища или резкий поворот, нередко указания на травмирующий момент отсутствуют. Боль в этих случаях ощущается на уровне поврежденного позвонка и при локализации в грудном отделе может носить опоясывающий характер [48], что требует проведения дифференциальной диагностики с инфарктом миокарда, плевритом, острым заболеванием органов брюшной полости.

Острая боль при переломе тела позвонка обусловлена периостальным кровоизлиянием, чрезмерным количеством одновременно возникших микропереломов трабекул, увеличением натяжения связок вследствие этих изменений, спазмом мышц спины [48]. Причиной боли может стать и натяжение связок за счет снижения роста и развития артрита межпозвонковых суставов, укорочения и нарастающего спазма мышц спины из-за снижения роста [48]. Некоторые пациенты при множественных переломах тел позвонков указывают на боль «во всех костях», которая появляется при любых сотрясениях [49]. В то же время пальпация остистых отростков позвонков при остеопорозе чаще безболезненна, также может быть отрицательной проба с осевой нагрузкой (надавливание на голову), но сдавление грудной клетки в сагиттальной плоскости может быть болезненным. Эти пробы должны проводиться осторожно во избежание новых переломов тел позвонков.

При переломах тел поясничных позвонков возможно появление ограничений движений в поясничном отделе позвоночника, и пациенты в таких случаях поддерживают туловище в вертикальном положении с помощью рук или трости, особенно во время свежих болевых атак.

С возрастом у некоторых пациентов изменяется восприятие боли, что может быть обусловлено изменением болевого порога у пожилых людей [50].

При неправильном или полном отсутствии лечения переломов тел позвонков в остром периоде формируется хронический болевой синдром. Он отмечен у 66 % женщин, при этом 26 % пациентов испытывают ежедневную боль продолжительностью свыше 10 часов [51]. В этом случае стимулом раздражения болевых рецепторов становится не только перелом трабекул, но и их растяжение и сжатие. Усугубляется болевой синдром миофасциальными нарушениями, изменениями диско-теловых соотношений и развитием нарушений биомеханики из-за деформаций позвоночного столба.

Хроническая боль при переломах тел позвонков становится причиной формирования у пациентов с остеопорозом фобии. Особенностью хронической боли при переломах тел позвонков является ее интермиттирующий характер: через 3–4 мес. ее интенсивность даже

без лечения снижается, но затем неизбежно следует обострение. Прогрессирование деформации позвоночного столба (усиливается грудной кифоз, формируется или, наоборот, выпрямляется гиперлордоз поясничного отдела позвоночника) приводит к возобновлению боли.

Компенсацией кифотической деформации грудного отдела позвоночника является развитие гиперлордоза шейного отдела с напряжением мышц шеи и болью в области затылка. В последующем из-за укорочения торса и давления ребер на гребни подвздошных костей (реберные дуги «садятся» на крылья тазовых костей) образуются выраженные кожные складки на боковой поверхности грудной клетки и появляются боли в боковых отделах туловища [52]. Из-за перерастяжения капсульно-связочного аппарата фасеточных суставов локализация боли не всегда соответствует уровню перелома [52]. Выраженный грудной кифоз, как следствие переломов тел позвонков грудного отдела позвоночника, формируется постепенно и сопровождается нарастающей слабостью мышц межлопаточной и паравертебральной областей, что может стать причиной прогрессирования поясничного сколиоза и снижения роста на 10–15 см.

Клиническая картина перелома дистального метаэпифиза лучевой кости

Пациент указывает на боль в области дистального отдела предплечья, появление припухлости или деформации в зоне перелома, нарушение функции лучезапястного сустава и пальцев кисти.

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

Остеопороз очень часто до перелома протекает без каких-либо клинических проявлений, поэтому ***критериями установления диагноза*** *патологического перелома на фоне остеопороза являются возраст старше 50 лет, связь перелома с низкоэнергетической травмой, указания на низкоэнергетические переломы в анамнезе, в том числе и у родственников первой линии, указания на сопутствующие заболевания или прием препаратов, которые могут быть причиной нарушений метаболизма костной ткани и, как следствие, снижения ее прочности. При низкоэнергетических переломах* ПОБК, *проксимального отдела плечевой кости и тел позвонков связь патологического перелома с остеопорозом не требует рентгенденситометрического подтверждения.*

Для унификации перелома при остеопорозе в диагнозе обязательно используется термин ***«патологический»*** *с указанием не только локализации перелома, но и заболевания «остеопороз», ставшего причиной перелома [1].*

Пример оформления диагноза у пациента с переломом шейки бедренной кости на фоне постменопаузального остеопороза: Диагноз: ***S72.0. M80.0.***

2.1 Жалобы и анамнез

Патологический перелом, осложняющий течение остеопороза, в остром периоде, как и посттравматический, характеризуется появлением боли *(шкала ВАШ для ее оценки представлена в приложении Г1)* на уровне перелома, деформацией, нарушением функции конечности. Особенностями таких переломов являются их возникновение при низкоэнергетической травме или без нее (переломы тел позвонков) и возможное указание на низкоэнергетические переломы в анамнезе; при некоторых локализациях перелом может клинически не проявляться.

В анамнезе необходимо уточнять факторы, которые могут указывать на связь патологического перелома с остеопорозом:

- наличие перелома-маркера в анамнезе (перелом ПОБК, перелом лучевой кости в типичном месте, перелом проксимального отдела плечевой кости, перелом тела позвонка);
- наличие факторов риска остеопороза, (возраст старше 55 лет, семейный анамнез остеопороза, терапия препаратами, влияющими на костную ткань (глюкокортикоиды, противоэпилептические препараты, антидепрессанты), низкая масса тела, курение, злоупотребление алкоголем, ранняя менопауза, аменорея, гипогонадизм, длительная иммобилизация, недостаточное потребление кальция, дефицит витамина D, склонность к падениям.

2.2 Физикальное обследование

- Для выявления клинических признаков патологического перелома независимо от его локализации **рекомендуется** физикальный осмотр, включающий пальпацию этой области, оценку оси конечности, ее деформацию, при переломах тел позвонков-измерение роста, оценка выраженности кифоза и наличия складок кожи на боковой поверхности туловища [42, 52, 333].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Лабораторные исследования, включая общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием таких биохимических параметров крови как исследование уровня общего кальция в крови и/или исследование уровня ионизированного кальция в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови, определение активности щелочной фосфатазы в

крови, исследование уровня креатинина в крови (с подсчетом СКФ), исследование уровня паратиреоидного гормона в крови, кальций и фосфор суточной мочи (Таб.1) **рекомендуются** всем пациентам с патологическими переломами для дифференциальной диагностики остеопороза с другими метаболическими остеопатиями или заболеваниями, которые также могут осложняться патологическими переломами [42, 54, 75, 264, 314].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *при остеопорозе клинический анализ крови, общий (клинический) анализ мочи и показатели гомеостаза кальция не имеют каких-либо отклонений от нормы [53, 54, 56, 314]. В случае выявления гиперкальциемии и гиперкальциурии потребуется исключение гиперпаратиреоидной остеодистрофии, онкологической патологии; гипокальциемии- остеомаляции; отклонения уровня паратгормона – гипер или гипопаратиреоза различного генеза; повышения СОЭ или отклонений в формуле крови – исключения патологии костного мозга [52, 54-57, 59]. По усмотрению врача может быть назначено исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови, исследование уровня общего белка в крови и белковых фракций или проведены другие исследования (исследование уровня альбумина в крови, определение альбумин/глобулинового соотношения в крови, определение соотношения белковых фракций методом электрофореза, определение соотношения белковых фракций методом высокочувствительного капиллярного электрофорез) [58].*

- Для подбора индивидуальной дозы препаратов кальция и колекальциферола** /альфакальцидола** (базисная терапия перелома любой локализации, осложняющего течение остеопороза), оценки реакции на лечение и исключения противопоказаний к назначению этих препаратов рекомендуется оценка биохимических показателей крови (исследование уровня ионизированного и/или общего кальция, исследования уровня неорганического фосфора, исследования уровня креатинина в крови) исследования уровня кальция в суточной моче до начала лечения и в динамике [51, 59, 107, 313, 314, 330, 331, 332, 334, 335, 336, 337, 338].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *персонифицированный подход к выбору дозы препаратов базовой терапии патологического перелома при остеопорозе основан на оценке уровня кальция крови исходно и в динамике через 1 месяц, в последующем с кратностью повторных лабораторных*

исследований раз в 3 месяца [51, 10, 314, 331]. Контроль показателей кальция крови в динамике позволяет избежать возможности передозировки препаратов базисной терапии

- В случае нарушений срока консолидации патологического перелома и решения вопроса о назначении дополнительно к базовым препаратам (препараты кальция и #колекальциферол**) антирезорбтивной (бисфосфонаты (АТХ М05ВА) и деносумаб**) или стимулирующей костеобразование (терипаратид**) терапии остеопороза или ее коррекции (если перелом произошел на фоне уже проводимого лечения остеопороза) рекомендуется оценка (Таблица 1) маркеров резорбции (исследование уровня дезоксипиридинолина в моче или исследование уровня бета-изомеризованного С-концевого телопептида коллагена 1 типа (β-CrossLaps) в крови) и/или маркеров костеобразования (исследование уровня N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови или исследование уровня остеокальцина в крови) [54, 55, 59, 62].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *целесообразность оценки маркеров ремоделирования при назначении патогенетической терапии остеопороза рассматривается прежде всего с позиции оценки реакции данного пациента на лечение, комплаентности лечения [54-60]. В то же время есть точка зрения, что патогенетическая терапия остеопороза, имеющая своей целью нормализацию метаболизма костной ткани, назначается только после исследования уровня маркеров ремоделирования [61, 62]. Оправдано исследование уровня маркеров костного ремоделирования исходно [63] и через 3 мес. терапии, так как к этому сроку в случае эффективности назначенной патогенетической терапии ожидается 30 % изменение уровня маркеров [55, 64] относительно исходных значений. При нарушении срока консолидации патологического перелома может быть нарушено либо костеобразование, либо резорбция или оба эти механизма. С учетом такой возможности в этих случаях оценку маркеров ремоделирования целесообразно проводить до назначения патогенетической терапии остеопороза.*

Таблица 1. Лабораторные исследования, рекомендуемые для пациентов с патологическими переломами — маркерами остеопороза

Лабораторные показатели	**Кровь**	**Исследования в динамике†**
Общий (клинический) анализ крови	+*	
Исследование уровня креатинина в крови (с подсчетом СКФ)	+*	
Исследования уровня кальция общего и/или ионизированного (Ca^{++}) в крови	+*	+**
Исследование уровня неорганического фосфора в крови	+*	+

Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови (диагностика гипер- и гипопаратиреоза)	+****	-
Исследование уровня дезоксипиридинолина в моче или исследование уровня бета-изомеризованного С-концевого телопептида коллагена 1 типа (β-CrossLaps) в крови (оценка маркеров резорбции)	+***	-
Исследование уровня N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови или исследование уровня остеокальцина в крови (оценка маркеров костеобразования)	+***	-
Определение активности щелочной фосфатазы в крови (диагностика гипофосфатазии, остеомаляции, болезни Педжета)	+*	-
Исследование уровня кальция в моче (суточной) и исследование уровня фосфора в моче (суточной) при СКФ> 60мл/мин (диагностика остеомаляции, гиперпаратиреоза)	+*	+**

П р и м е ч а н и е. * — *выполняются при поступлении для назначения базисной терапии патологического перелома и проведения дифференциального диагноза остеопороза с другими метаболическими остеопатиями (53,54,56,60);*

** — *выполняются в динамике для персонализации дозы препаратов кальция и колекальциферола**/альфакальцидола** (53, 107);*

*** — *выполняются в случае замедленной консолидации перелома для назначения патогенетической терапии остеопороза, направленной на коррекцию нарушений либо резорбции, либо -костеобразования и контроля за эффективностью назначенной патогенетической терапией (62.63,64).*

**** — *выполняется по усмотрению врача в случае гиперкальциемии или гипокальциемии для исключения первичного или вторичного гиперпаратиреоза или гипопаратиреоза (54, 56.)*

† — *лабораторные исследования в динамике предпочтительно выполнять в одной и той же лаборатории [64].*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рентгенологические проявления патологического перелома проксимального отдела бедренной кости

- При стабильных переломах ПОБК в случае сомнительной визуализации линии перелома на стандартной рентгенографии в двух проекциях **рекомендуется** для уточнения диагноза магнитно-резонансная томография костной ткани или компьютерная томография (одна область) [64, 323].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *некоторые стабильные ПОБК могут быть выявлены только при МРТ исследовании, поэтому если есть клиническое подозрение на перелом бедренной кости*

при нормальной рентгенологической картине Т (1) взвешенная МРТ является методом выбора для идентификации перелома [64].

Рентгенологические проявление патологического перелома проксимального отдела плечевой кости

- Для диагностики перелома проксимального отдела плечевой кости, кроме стандартной рентгенографии плечевого сустава, **рекомендуется** «эполетный» снимок. При неясной рентгенологической картине — КТ верхней конечности в области проксимального отдела плеча (для выявления сложных многофрагментарных переломов) и МРТ верхней конечности в области проксимального отдела плеча (для определения повреждения мягкотканных структур) [9, 33, 67, 315].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *рентгенологические критерии [67] стабильного перелома проксимального отдела плечевой кости:*

- *нет значительного смещения большого бугра;*
- *не более 3 отломков;*
- *перелом не сочетается с вывихом;*
- *перелом вколоченный;*
- *хороший контакт отломков.*

Рентгенологические проявление патологического переломов тел позвонков

- При наличии жалоб на боли в спине и указаниях на снижение роста (даже без боли) **рекомендуется** рентгенография позвоночника в двух проекциях (рентгенография грудного отдела позвоночника, рентгенография поясничного отдела позвоночника, рентгенография поясничного и крестцового отдела позвоночника, рентгенография позвоночника, вертикальная) для исключения патологических переломов тел позвонков на фоне остеопороза, в сомнительных случаях для визуализации перелома и снижения высоты тела - выполнение магнитно-резонансной томографии позвоночника или компьютерной томографии (один отдел) в отделах, соответствующих локализации данных симптомов [70, 324, 333].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии:

- *рентгенографию позвоночника в боковой проекции **необходимо** выполнять в положении лежа «строго на боку»;*

- *при необходимости использовать специальные валики для коррекции сколиотической деформации;*
- *деформация тела позвонка расценивается как компрессионный перелом при снижении его высоты в переднем, среднем или заднем отделе на 20 % и более по сравнению с выше- и нижележащими телами позвонков [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 39].*

В качестве альтернативы рентгенологическому исследованию при подозрении на перелом тела позвонка исходно может быть выполнена компьютерная томография [324] 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 морфометрический алгоритм ИИ может быть эффективным инструментом для оппортунистического выявления компрессионных деформаций и переломов тел позвонков у пациентов старше 50 лет [69].

Рентгенологическое проявление патологического перелома дистального метаэпифиза лучевой кости

- Для лучевой диагностики перелома дистального метаэпифиза лучевой кости **рекомендуется** рентгенография в двух проекциях, при вколоченных переломах — КТ верхней конечности в области дистального отдела предплечья, для уточнения повреждения капсульно-связочного аппарата,сопровождающего повреждение костей – магнитно-резонансная томография верхней конечности [71, 72, 325].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *критерии нестабильности перелома дистального метаэпифиза лучевой кости [40, 71, 72]:*

- *угол дорсального смещения дистального метаэпифиза лучевой кости более 20°;*
- *оскольчатый характер перелома тыльного кортикального слоя дистального метаэпифиза лучевой кости;*
- *внутрисуставные переломы дистального метаэпифиза лучевой кости;*
- *сопутствующий перелом локтевой кости;*
- *оскольчатый перелом ладонного кортикального слоя дистального метаэпифиза лучевой кости;*
- *возраст старше 60 лет.*

Роль рентгеновской денситометрии в подтверждении связи низкоэнергетических переломов с остеопорозом

Низкоэнергетические переломы костей (бедренной, плечевой, лучевой, тел(а) позвонков) у лиц старше 50 лет независимо от результатов денситометрии (ввиду низкой чувствительности метода) или FRAX (при исключении таких заболеваний костей, как остеомаляция, гиперпаратиреоидная остеодистрофия, болезнь Педжета, миеломная болезнь, метастатическое поражение) расцениваются как патологические переломы на фоне остеопороза [15, 75, 76].

- Двухэнергетическая рентгеноденситометрия **рекомендуется** для подтверждения диагноза остеопороза при низкоэнергетических переломах любой локализации (у мужчин до 50-летнего возраста и у женщин до наступления менопаузы используется Z-критерий) [76].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *международное общество клинической денситометрии [76] рекомендует проводить рентгеновскую денситометрию в трех сегментах скелета. Оптимальным является исследование в зоне L1–4 и проксимальном отделе бедренной кости (шейка бедренной кости и Total hip). Основанием для диагноза остеопороза может быть снижение МПК даже в одной из зон исследования. Минеральная плотность кости в нижней трети лучевой кости оценивается в том случае, если по какой-то причине нельзя измерить МПК в L1–4 или проксимальном отделе бедренной кости, или при подозрении на гиперпаратиреоз.*

У лиц обоего пола старше 50 лет [75, 76] при низкоэнергетических переломах — маркерах остеопороза денситометрия не является обязательной, тем не менее оценка МПК в этих случаях повышает приверженность к лечению, проводимому для профилактики повторных переломов (позволяет пациенту контролировать прирост или стабилизацию потери МПК).

Для диагностики остеопороза в настоящее время предлагается также радиочастотная эхографическая мультиспектроскопия (РЭМС)- ультразвуковой метод определения минеральной плотности кости (МПК) и индекса хрупкости костей [73, 77]. Помимо минеральной плотности костной ткани, анализ спектра отраженного ультразвукового сигнала позволяет оценить склонность костной ткани к переломам с помощью индекса хрупкости, который считается независимым от МПК предиктором риска переломов

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проводить дифференциальную диагностику патологического перелома на фоне остеопороза с патологическим переломом на фоне других метаболических остеопатий или опухолей, которые могут осложняться патологическими переломами [63, 265, 266].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- При патологических переломах тел позвонков у лиц старше 50 лет до назначения лечения остеопороза **рекомендуется** исключить миеломную болезнь [63, 265].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *рентгенологическая картина перелома тела позвонка при миеломной болезни часто идентична картине перелома при остеопорозе. Частота миеломной болезни, как и остеопороза, увеличивается с возрастом, поэтому при наличии низкоэнергетического перелома тела позвонка у лиц старше 50 лет требуется исследование крови и мочи на парапротеины и М-градиент, в некоторых случаях - биопсии тела позвонка под КТ-контролем [63, 255]. При выявлении положительных для миеломы тестов пациент нуждается в наблюдении у гематолога.*

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

3.1 Консервативное лечение

В настоящее время общепризнана целесообразность междисциплинарного подхода к лечению переломов, осложняющих течение остеопороза. Так как составляющей частью лечения является фармакотерапия, направленная на нормализацию нарушенного метаболизма костной ткани, лечить такого пациента должны одновременно врач — травматолог-ортопед и врач-гериатр (врач-терапевт, врач-эндокринолог или любой другой специалист, который занимается лечением остеопороза). Мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с такими переломами предложен EULAR/EFORT [77], что согласуется и с Российскими рекомендациями по лечению остеопороза [75].

Однако реальная клиническая практика и данные зарубежных исследований показывают, ***что пациент до заживления перелома остается под наблюдением только травматолога-ортопеда и его обращение к врачу другой специализации, который мог бы назначить лечение остеопороза, либо вообще не случается, либо происходит спустя 6–12 мес. с момента перелома****. Отсутствие лечения остеопороза в этих случаях чревато*

такими осложнениями, как ***замедленная консолидация или формирование ложного сустава, развитие асептической нестабильности имплантата*** *[79, 80, 82].*

- Независимо от вида, хирургического или консервативного (репозиция и иммобилизация) лечения патологического перелома, осложнившего течение остеопороза, для обеспечения консолидации в срок (типичный для данной локализации у лиц без остеопороза), профилактики формирования ложных суставов, асептической нестабильности металлоконструкций и повторных переломов **рекомендуется** фармакологическая коррекция нарушенного метаболизма костной ткани [79, 80, 82].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *увеличение срока консолидации перелома или увеличение частоты осложнений после консервативного и хирургического лечения переломов, возникших на фоне остеопороза, чаще всего связано с отсутствием лечения последнего. Есть данные [31], что только у 24 % женщин 55 лет и старше, перенесших перелом дистального метаэпифиза лучевой кости, было начато лечение одним из препаратов, применяемых для лечения остеопороза (заместительная гормональная терапия (ЗГТ), бисфосфонаты (АТХ М05ВА) или кальцитонин**).*

Отмечено [83], что лечение, назначенное травматологом-ортопедом сразу после случившегося перелома, соблюдается лучше, чем рекомендации других специалистов.

3.1.1. Базисная фармакотерапия как основа консервативного лечения патологических переломов

- В качестве базисной терапии при патологических переломах, осложняющих течение остеопороза, с первых дней после выявления перелома и независимо от его локализации рекомендуется ежедневный прием соединений кальция (A02AC) или Остеогенона (ТН), которые следует комбинировать с #колекальциферолом** 10–20 мкг в сутки или альфакальцидолом** 0,5–1,0 мкг в сутки, или применять комбинированные препарат кальция карбонат+колекальциферол или альфакальцидол+карбонат кальция [82, 84, 85, 88, 93, 94, 267, 316].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *основополагающим при лечении патологического перелома любой локализации является назначение препаратов кальция и колекальциферола** альфакальцидола** — базисной терапии для своевременного формирования прочной костной мозоли. Уникальная роль кальция в обеспечении структуры костной ткани и регуляции внутриклеточных процессов при формировании костной мозоли показана в многочисленных экспериментальных и клинических работах, а необходимость*

дополнительного назначения кальция при патологических переломах, осложняющих остеопороз, обусловлена известными данными о дефиците его поступления с пищей у 80 % населения России [87].

При назначении препаратов кальция учитывается количество соли, содержащей 1000 мг Ca^{++} (табл. 2) поэтому наиболее широко в комплексном лечении используется кальция карбонат + колекальциферол.

Таблица 2. Содержание кальция в 1 г соли кальция

Соль кальция	**Содержание кальция в 1 г соли кальция, мг**
Кальция карбонат	400
Кальция хлорид	270
Кальция глицерофосфат	191
Кальция глюконат**	90

*Всасывание карбоната кальция снижается при ахлоргидрии, одновременном приеме с тетрациклином**, бисфосфонатами (АТХ M05BA), препаратами железа (АТХ B03A), кортикостероиды системного действия (АТХ H02A), в то время как тиазидные диуретики (тиазиды) (АТХ C03A) увеличивают реабсорбцию кальция почками.*

- В первый год после перелома в качестве препарата кальция (соединения кальция, АТХ A02AC) **рекомендуется** использовать комплексный препарат Остеогенон (ТН) [82, 93, 94, 107].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: *быстрый подъем уровня кальция в течение первых часов после приема карбоната кальция [91] может стать причиной отложения кальция в сосудах и почках. Альтернативой соли карбоната кальция в таком случае может быть остеогенон, в котором кальций находится в виде гидроксиапатита (кальций 178 мг и фосфор 82 мг), всасывание кальция в этом случае идет без скачкообразного подъема уровня ионизированного кальция [92]. Остеогенон, кроме того, содержит оссеин, представленный неколлагеновыми пептидами и белком: TGF-β (трансформирующий ростовой фактор бета), IGF-I (инсулиноподобный фактор роста-1), IGF-II (инсулиноподобный фактор роста-2), остеокальцином и коллагеном I типа. Проведены сравнительные исследования остеогенона и карбоната кальция при изучении влияния препаратов на сохранение МПК [93, 94], в эксперименте — на формирование костной мозоли [95]. Отмечена эффективность использования Остеогенона (ТН) по сравнению с карбонатом кальция у женщин с сенильным остеопорозом [96], для нормализации срока сращения переломов трубчатых костей у пациентов с переломами на фоне остеопороза или остеопении и у пациентов, имеющих нарушения [82] метаболизма костной ткани (замедленная консолидация после*

хирургического лечения псевдоартозов, осложненных регионарным остеопорозом). Срок сращения при псевдоартрозе бедренной кости [82] сокращался в среднем на 34,3 % по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Опасения о повышении частоты сердечно-сосудистых заболеваний на фоне длительного приема кальция не нашли подтверждения [97, 98], хотя показано [98], что риск общей смертности, смертности в результате сердечно-сосудистого заболевания и инсульта увеличивается при суточном потребления кальция в целом (с пищей и препаратами) более 1400 мг.

- Пациентам с патологическими переломами, осложняющими течение остеопороза, рекомендуется назначение альфакальцидола** 0,5–1,0 мкг в сутки, доза которого определяется исходными показателями гомеостаза кальция [88, 100, 101, 267].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *Дефицит или недостаточность D-гормона (в литературе нередко используется термин витамин D) [99] часто встречается у пациентов с остеопорозом, особенно у лиц старшего и пожилого возраста (оценивается его транспортная форма-25OHD3). Недостаток D-гормона приводит к гипокальциемии и, как следствие, к вторичному гиперпаратиреозу, при котором необходимое количество кальция мобилизуется из кости за счет активации остеокластов, разрушающих кость, что снижает ее прочностные свойства и повышает риск переломов. Эти нарушения являются основанием для назначения #колекальциферола** 10–20 мкг в сутки [84] в комбинации с препаратами кальция, что улучшает формирование и качество костной мозоли [88].*

*При остеопорозе (а значит и при переломах на его фоне) назначение колекальциферола** не всегда может быть эффективным из-за возможного снижения синтеза D-гормона (кальцитриола) в почках и костях или уменьшения плотности рецепторов D-гормона (VDR) и/или снижения аффинности этих рецепторов к D-гормону в органах-мишенях [102], риск этих нарушений увеличивается с возрастом. Альфакальцидол** в таких случаях модулирует экспрессию и активацию самих VDRрецепторов [100]. D-гормон, кроме того, ингибирует 1α-гидроксилазу и активирует 24гидроксилазу, что способствует образованию 25(OH)$_2$D. Этот минорный активный метаболит витамина D имеет важное значение для заживления микропереломов и формирования микроскопических костных мозолей [103].*

*Среди преимуществ альфакальцидола** перед колекальциферолом** следует отметить следующие [88, 104]:*

- *достоверно увеличивает МПК [88];*

- *безопаснее даже при наличии нарушений функции почек [105];*
- *у пациентов с исходно восполненным уровнем 25(OH)D (при нарушении метаболизма 25OHD3) приводит к увеличению активных форм D-гормона;*
- *снижается риск развития гиперкальциемии по сравнению с кальцитриолом, ** так как действие препарата отсрочено из-за необходимости гидроксилирования в печени [105];*
- *контролируемое (показатели кальция в крови и моче) лечение альфакальцидолом** не увеличивает риск камнеобразования в почках [105, 106];*
- *являясь пролекарством, D-гормон активируется в печени и других органах-мишенях, в том числе в костной ткани, поэтому дефицит D-гормона может быть эффективно восполнен в обход природной почечной системы регуляции [105, 106];*
- *преимущество альфакальцидола** перед колекальциферолом** отмечено и при его назначении в комбинации с бисфосфонатами (АТХ M05BA) [101] у пациентов с постменопаузальным остеопорозом.*

*Дозировки препаратов базисной терапии (Остеогенон (ТН)/альфакальцидол**) для лечения патологического перелома, осложняющего течение остеопороза, представлены в табл. 3*

Таблица 3. Начальные дозы препаратов кальция (соединения кальция, АТХ А02АС)/ Остеогенона (ТН) и альфакальцидола** (базисная терапия) при патологических переломах, осложняющих течение остеопороза, в зависимости от исходного уровня кальция крови [93, 107, 267]

Исходный показатель кальция крови	Доза альфакальцидола**	Доза препаратов кальция (соединения кальция, АТХ А02АС) или Остеогенон (ТН)
2,35 ммоль/л и выше	0,5–0,75 мкг ежедневно в течение 1 мес. Со 2-го месяца при уровне кальция 2,35 ммоль/л и выше — постоянно по 0,5 мкг с контролем уровня кальция каждые 3 месяца в течение 1 года для коррекции дозы препарата	С 1-го дня лечения остеогенон по 2 таблетки 2 раза в день первые 2 мес., далее по 1 таблетке 2 раза в день или соединения кальция АТХ А02АС в сутки до консолидации перелома
2,0 –2,30 ммоль/л	0,75–1,0 мкг ежедневно в течение 1 мес. Со 2-го месяца при уровне кальция 2,35 ммоль/л и выше постоянно по 0,75 мкг с контролем кальция крови 1 раз в 3–6 мес. в течение всего периода лечения	С 1-го дня лечения остеогенон по 2 таблетки 2 раза в день первые 2 мес., далее по 1 таблетке 2 раза в день или соединения кальция, АТХ А02АС до консолидации перелома

***Примечание**. В случае использования колекальциферола** доза препарата 800МЕ [88].*

3.1.2. Особенности консервативного лечения патологических переломов проксимального отдела бедренной кости

- При переломах ПОБК на фоне остеопороза для обеспечения консолидации перелома в обычные сроки (или стабильности при эндопротезировании), снижения смертности и профилактики повторных переломов независимо от пола спустя 1–2 мес. после операции и только на фоне базисной терапии остеопороза (соединений кальция, АТХ группы А02АС / Остеогенон (ТН), в комбинации с #колекальциферолом** 10–20 мкг в сутки или альфакальцидолом** 0,5–1,0 мкг в сутки, или кальция карбонат+колекальциферол или альфакальцидол+карбонат кальция (комбинированные препараты)), проводимой с первых дней после травмы, **рекомендуются** антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, АТХ М05ВА) [80, 109, 115, 119, 181, 268].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 1)

- При переломах ПОБК на фоне остеопороза для обеспечения консолидации перелома в обычные сроки (или стабильности при эндопротезировании), снижения смертности и профилактики повторных переломов независимо от пола спустя 1–2 мес. после операции и только на фоне базисной терапии остеопороза (соединения кальция, АТХ группы А02АС / Остеогенон (ТН), в комбинации с #колекальциферолом** 10–20 мкг в сутки или альфакальцидолом** 0,5–1,0 мкг в сутки или кальция карбонат+колекальциферол или альфакальцидол+карбонат кальция (комбинированные препараты)), проводимой с первых дней после травмы, **рекомендуется** антирезорбтивный препарат деносумаб** 60 мг) [183, 184, 185, 186, 187, 269].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

***Комментарии:** у пациентов с переломами ПОБК, осложняющих остеопороз, необходимо учитывать возможность значительного усиления резорбции, обусловленной как самой травмой, так и наличием металлоконструкции, что становится причиной потери прилежащей к ней костной ткани [114, 115], задерживает формирование костной мозоли в обычные сроки, может стать причиной формирования ложного сустава, развития асептического некроза головки бедренной кости, асептической нестабильности имплантата [114] и даже его перелома [108]. Использование антирезорбтивных препаратов (бисфосфонатов (АТХ М05ВА) и деносумаба**) предотвращает потерю костной ткани, прилежащей к имплантату [114, 115]. Применение бисфосфонатов (АТХ М05ВА) у пациентов с патологическими переломами ПОБК имеет наибольшую доказательную базу [133, 268].*

В рандомизированных исследованиях показано отсутствие неблагоприятного влияния бисфосфонатов (АТХ М05ВА) на консолидацию перелома [109], тем не менее, многие врачи травматологи-ортопеды не решаются назначать их пациентам с низкоэнергетическими переломом шейки бедренной кости до выписки из стационара [116, 117], хотя их назначение в стационаре повышает приверженность лечению.

В последние годы появились публикации о таких осложнениях при назначении бисфосфонатов (АТХ М05ВА), как фибрилляция предсердий, атипичный перелом бедренной кости, некроз челюсти, рак пищевода [118-121]. Однако четкой причинной связи этих осложнений с приемом бисфосфонатов (АТХ М05ВА) не установлено [122-124]. Эпидемиологические исследования показали, что риск получить перестроечный перелом бедренной кости на фоне приема бисфосфоната (АТХ М05ВА) гораздо меньше, чем получить перелом этой локализации без лечения, — соответственно 1/1000 в год против 15/1000 в год [124].

- #Золедроновую кислоту**, учитывая кратность введения (1 раз в год, 5 мг), **рекомендуется** рассматривать как наиболее перспективный препарат из группы бисфосфонатов (АТХ М05ВА) для пациентов с патологическими переломами ПОБК с целью обеспечения консолидации перелома в обычные сроки или формирования биологической стабильности при эндопротезировании [80, 109, 114, 115, 125, 268, 269].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: *показано, что #золедроновая кислота** 5 мг у пациентов с переломами ПОБК после операции остеосинтеза или эндопротезирования снижает риск повторных переломов на 35 %, а смертности — на 28 %, причем результат не зависит от исходной величины дефицита МПК [125, 126].*

*В эксперименте на животных [127] установлено, что оптимальным сроком для введения #золедроновой# кислоты** являются первые 2 недели после перелома: образуется более прочная и с лучшими механическими свойствами костная мозоль. Однако у людей, в отличие от животных, сроки введения препарата после операции отодвигаются из-за сопутствующих заболеваний [128] или гипокальциемии, которая часто встречается при остеопорозе. В этой связи лечение бисфосфонатами (АТХ М05ВА) предлагается начинать спустя 1–2 мес. после перелома ПОБК и только на фоне приема препаратов кальция (соединения кальция, АТХ А02АС)/Остеогенона (ТН) в комбинации с #колекальциферолом** 10–20 мкг в сутки или альфакальцидолом** 0,5–1,0 мкг в сутки, или кальция карбонат+колекальциферол или альфакальцидол+карбонат кальция (комбинированные препараты)*

- деносумаб** 60 мг 1 раз в 6 мес. в качестве антирезорбтивного препарата для лечения остеопороза, осложненного переломом ПОБК, **рекомендуется** независимо от пола, ввиду особенностей фармакокинетики, пациентам с выраженной потерей кортикальной кости (шейка бедра, лучевая кость), с компрометированной функцией почек и пациентам с патологическим переломом, который произошел на фоне проводимого в течение года лечения остеопороза бисфосфонатами (АТХ М05ВА) деносумаб** следует использовать только в сочетании с базисной терапией остеопороза (соединения кальция, АТХ группы А02АС / Остеогенон (ТН), в комбинации с #колекальциферолом** 10–20 мкг в сутки или альфакальцидолом** 0,5–1,0 мкг в сутки или кальция карбонат+колекальциферол или альфакальцидол+карбонат кальция (комбинированные препараты)), проводимой с первых дней после перелома, [129, 186, 187, 258, 269].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *при переломах ПОБК, осложняющих остеопороз, в качестве препарата первой линии наряду с золедроновой кислотой 5мг используетсяденосумаб** 60 мг, который обеспечивает больший прирост МПК, чем бисфосфонаты (АТХ М05ВА) [110, 111], в том числе и за счет увеличения массы кортикальной кости и снижения ее порозности [112, 113].*

*В сравнительном исследовании использования деносумаба** и золедроновой кислоты** [130] отмечено, что на фоне приема деносумаба** прирост МПК оказался достоверно больше во всех исследуемых сегментах скелета — позвоночнике, шейке бедренной кости, лучевой кости. Что касается нежелательных явлений (НЯ), то в этом сравнительном исследовании было зафиксировано 3 случая, соответствовавших определению атипичного перелома бедра (2 и 1 случай при использовании деносумаба** и золедроновой кислоты**, соответственно); случаев остеонекроза челюсти, гипокальциемии и замедления заживления переломов не было. Безопасность влияния приема деносумаба** показана и другими исследованиями [131]. Отсутствие его негативного влияния на консолидацию вневертебральных переломов, включая и перелом ПОБК, показано в исследовании FREEDOM [129].*

*Деносумаб** является препаратом выбора лечения остеопороза и перелома на его фоне в тех случаях, когда перелом происходит на фоне уже проводимой в течение года терапии бисфосфонатами. Это связано с тем, что часть пациентов с остеопорозом [56] не отвечает на терапию бисфосфонатами (АТХ М05ВА) из-за генетического полиморфизма в интроне 1 гена фарнезилпирофосфатсинтазы (FDPS), являющегося молекулярной мишенью аминобисфосфонатов (АТХ М05ВА) в остеокластах [132].*

- Терипаратид** 20 мкг в день в качестве анаболической терапии остеопороза, осложненного переломом ПОБК, **рекомендуется** при чрезвертельных переломах. Препарат назначается только в комбинации с базисной терапией остеопороза (соединений кальция, АТХ группы А02АС / Остеогенон (ТН), в комбинации с #колекальциферолом** 10–20 мкг в сутки или альфакальцидолом** 0,5–1,0 мкг в сутки, или кальция карбонат+колекальциферол или альфакальцидол+карбонат кальция (комбинированные препараты)), проводимой с первых дней после травмы [86, 133, 134, 135, 267].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

- Терипаратид** 20 мкг в сутки в качестве анаболической терапии остеопороза, осложненного переломом ПОБК, **рекомендуется** при удлинении срока консолидации патологических чрезвертельных переломов (нет признаков сращения от 6 до 12 мес. после операции и при удовлетворительном стоянии отломков), рентгенологических или клинических признаках нестабильности металлоконструкци (длительность лечения для сращения перелома до 6 мес.). Препарат назначается только в комбинации с базисной терапией остеопороза (соединений кальция, АТХ группы А02АС / Остеогенон (ТН), в комбинации с #колекальциферолом** 10–20 мкг в сутки или альфакальцидолом** 0,5–1,0 мкг в сутки, или кальция карбонат+колекальциферол или альфакальцидол+карбонат кальция (комбинированные препараты), проводимой с первых дней после травмы (ТН) [84, 86, 133, 134, 135, 267].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *Терипаратид** относится к препаратам, стимулирующим процесс костеобразования [136]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 158 пациентов с переломами шейки бедренной кости [137] спустя 12 мес. не выявлено различий в сравниваемых группах: терипаратид** не уменьшал по сравнению с плацебо болевой синдром, не снижал риск повторных операций, не изменял сроки рентгенологического сращения перелома.*

*В то же время есть данные, что лечение терипаратидом** снижает риск невертебральных переломов [139] и оказывает положительное влияние на толщину и качество кортикальной кости при выраженном остеолизе прилежащей к эндопротезу кости [133]. Дополнение соединений кальция в комбинации с #колекальциферолом** терипаратидом** (сравнительное исследование) выявило достоверное сокращение, по сравнению с группой, получавшей только препараты кальция и колекальциферол**, срока консолидации межвертельных переломов, причем эффективность терипаратида** в этой комбинации недостоверно увеличивается, если до перелома лечение остеопороза*

*проводилось алендроновой кислотой** [134]. Что касается выраженности боли и функциональной активности, то преимущество назначения терипаратида** отмечено спустя 3 и 6 месяцев с момента операции. Спустя 9 и 12 месяцев различия между группами отсутствовали. Отмечено положительное влияние терипаратида** на срок консолидации перелома и риск такого осложнения, как нестабильность металлоконструкции, в случае его назначения с первых дней при межвертельных переломах и DHS-остеосинтезе [135]. Назначение терипаратида** 20 мкг пациентам с остеопорозом, у которых наблюдается расшатывание бесцементного эндопротеза, может быть полезным адъювантом для восстановления костной ткани [133].*

Не доказаны возможность и безопасность использования при переломах ПОБК анаболических стероидов [141, 142], белковых добавок и поливитаминов в комбинации с микроэлементами [143].

3.1.3. Особенности консервативного лечения патологических переломов проксимального отдела плечевой кости

Несмотря на то, что низкоэнергетические переломы проксимального отдела плечевой кости при остеопорозе встречаются часто, до сих пор отсутствует единый протокол лечения [144-146], направленный на восстановление целостности сегмента и утраченной пациентом функции в сроки, характерные для здоровой кости [147]. Есть данные [41, 36, 37, 38, 67, 148-151], что стабильные переломы, а это 80–85 % случаев, поддаются консервативному лечению, которое является оптимальным для пожилых пациентов [42]. На хороший результат консервативного лечения можно рассчитывать и при переломах со смещением, если после закрытой репозиции удается добиться прочного контакта отломков [152-154].

- При стабильных патологических переломах проксимального отдела плечевой кости (вколоченные, изолированные переломы большого бугорка без смещения или с минимальным смещением — у пожилых до 10 мм, у молодых до 5 мм) или переломах с небольшим числом фрагментов **рекомендуется** консервативное лечение, основой которого является купирование болевого синдрома в максимально ранние сроки после травмы, что достигается функциональной иммобилизацией (наложение иммобилизационной повязки при переломах костей) и ранней функциональной нагрузкой [155, 156, 157, 224].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *основой стратегии консервативного лечения является купирование болевого синдрома, ограничение активности и фиксация с постепенной мобилизацией [155, 158, 159, 160].*

Одним из методов фиксации при переломах хирургической шейки плечевой кости является ортезирование. Современные ортезы построены по модульному принципу, что дает возможность осуществлять индивидуальный подбор изделия с учетом анатомических особенностей и тактики ведения пациента. В ортезах смоделированы все необходимые решения для репозиции и фиксации переломов проксимального отдела плечевой кости на фоне остеопороза (табл. 4). Однако использование ортеза (брейса) при переломе проксимального отдела плечевой кости не всегда позволяет нейтрализовать все деформации (слишком много разнонаправленных сил) [147].

Стандартная косыночная повязка при стабильном переломе обеспечивает достаточную иммобилизацию [161] и небольшую дистракцию за счет сил гравитации, что уменьшает болевой синдром [162].

- **Не рекомендуется** наложение гипсовых повязок при переломах костей проксимального отдела плечевой кости (торакобрахиальная типа Дезо), шин, скелетного вытяжения за локтевой отросток, так как они плохо переносятся пациентами [150, 162, 320, 321].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *повязки с утяжелением (Hanging arm cast) хуже переносятся пациентами; кроме того, за счет чрезмерной дистракции может сформироваться ложный сустав [148, 158, 320, 321]. Плохо переносятся пожилыми пациентами применявшиеся ранее гипсовые повязки (Турнера, Дезо, торакобрахиальная), шины (отводящая ЦИТО или другие отводящие ортезы), скелетное вытяжение за локтевой отросток [147, 12, 320, 321].*

- В том случае, если при удовлетворительном стоянии отломков, перелом проксимального отдела плечевой кости не срастается в обычные сроки, **рекомендуется,** не прекращая лечения базисными препаратами, оценить маркеры ремоделирования (как костеобразования — определение активности щелочной фосфатазы в крови и/или исследование уровня остеокальцина в крови, так и резорбции — исследование уровня дезоксипиридинолина в моче и/или исследование уровня бета-изомеризованного С-концевого телопептида коллагена 1 типа (CrossLaps) для дополнительного назначения антирезорбтивных (бисфосфонатов (АТХ М05ВА) и деносумаба**) или стимулирующих костеобразование (терипаратид**) препаратов патогенетической терапии остеопороза [107, 62, 134, 135, 164, 308].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: нет достоверных сведений о том, что антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты (АТХ М05ВА) и деносумаб**) или препараты, стимулирующие костеобразование (паратиреоидные гормоны и их аналоги — #терипаратид**), рекомендуемые для лечения остеопороза, нормализуют срок сращения переломов проксимального отдела плечевой кости. Так назначение терипаратида** [164] сразу после перелома проксимального отдела плечевой кости не сокращало срок консолидации перелома, а назначение бисфосфонатов (АТХ М05ВА) в ранние сроки после травмы при переломах проксимального отдела плечевой кости [165] даже увеличивало риск несращения. В то же время применение препаратов для лечения остеопороза *при замедленной консолидации переломов плечевой кости или ложных суставах,необходимо,так как есть доказательства, что эти препараты влияют позитивно на нарушенное ремоделирование при другой локализации перелома на фоне остеопороза, поэтому их использование в случаях нарушенной консолидации может быть целесообразным [134, 135, 164, 308]*. Так как препараты пагогенетической терапии остеопороза влияют на гомеостаз кальция (обладают гипокальциемическим эффектом),то бисфосфонатами (АТХ М05ВА) деносумаб** следует использовать только в сочетании с базисной терапией остеопороза (соединения кальция, АТХ группы А02АС / Остеогенон (ТН), в комбинации с #колекальциферолом** 10–20 мкг в сутки или альфакальцидолом** 0,5–1,0 мкг в сутки, или кальция карбонат+колекальциферол или альфакальцидол+карбонат кальция (комбинированные препараты)). Перед назначением препаратов патогенетической терапии необходимо выполнить исследование уровня общего кальция в крови и уровня кальция в моче для коррекции дозы препаратов базисной терапии остеопороза.

3.1.4. Особенности консервативного лечения патологических переломов тел позвонков

Длительная разгрузка пациентов с переломами тел позвонков на фоне остеопороза, в отличие от посттравматических переломов, является фактором дальнейшего прогрессирования заболевания и ухудшения физического состояния, вызывает гипотрофию мышц, приводит к развитию пролежней, тромбозу вен нижних конечностей, болезням органов дыхания, дезориентации и депрессии.

- При патологическом переломе тела позвонка для купирования острой боли **рекомендуются** с первого дня пероральные или инъекционные формы нестероидных противоспалительных и противоревматических препаратов (НПВП), миорелаксанты центрального действия (толперизон) [166, 167, 172, 317]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

***Комментарии**: с целью уменьшения боли используются различные схемы лекарственной терапии, обладающей обезболивающим эффектом [166, 167], разгрузка позвоночного столба с помощью ортезов [168, 171], при отсутствии противопоказаний — физиотерапия [169, 173], постоянный прием препаратов для лечения остеопороза[167]. Использование спинальных ортезов у неврологически здоровых пожилых пациентов с низкоэнергетическими компрессионными переломами позвонков приводит к улучшению биомеханической стабильности позвоночника, уменьшению кифотической деформации, повышению постуральной устойчивости, большей мышечной силе и превосходным функциональным результатам [171].*

Для купирования боли в остром периоде можно использовать опорные устройства на колесах с ручным тормозом. В этом случае благодаря выпрямлению спины и уменьшению нагрузки на позвоночник не только уменьшается боль при передвижении, но и снижается риск новых переломов [171].

- При патологическом переломе тела позвонка и отсутствии эффекта обезболивания от пероральных препаратов для купирования боли в том числе и с целью профилактики развития хронического болевого синдрома **рекомендуется** применять местное обезболивание в виде пластырей с нестероидными противовоспалительными препаратами для местного применения, паравертебральные блокады (Приложение А3.3) [166, 167].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

***Комментарии:** при суставной и мышечной боли для местного применения используются препараты в виде аппликаций на область проекции боли на 4–6 ч, 5–6 процедур; рефлексотерапия (воздействие на точки акупунктуры другими физическими факторамие, (электропунктура и электропунктура в рефлексотерапии, воздействие на точки акупунктуры другими физическими факторами, лазеропунктура).*

При развитии хронического болевого синдрома при патологическом переломе тела позвонка используются опиоиды и другие анальгетики и антипиретики [172].

Физиотерапия при патологических переломах позвонков на фоне остеопороза ограничена из-за сопутствующих заболеваний [173]. Убедительных данных о возможности применения для купирования хронической боли при переломах на фоне остеопороза радиочастотной денервации медиальных ветвей дорсальных дуг, иннервирующих фасеточный сустав, нет.

- Пациентов с хронической болью при переломах тел позвонков на фоне остеопороза и развитием депрессии на этом фоне **рекомендуется** направлять к медицинскому психологу [174].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *для уменьшения психологических проблем, связанных с хроническим болевым синдромом, используются антидепрессанты [174], которые сами могут влиять на метаболизм костной ткани. Взаимосвязь «остеопороз» и «антидепрессанты» требует дальнейшего изучения [174].*

- При переломах тел позвонков, осложняющих течение остеопороза, постельный режим **рекомендуется** на срок не более 3 дней с последующей вертикализацией в корсете и отдыхом в постели в течение дня (для купирования боли) через каждые 2–3 часа , [166, 167, 171, 175].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- При переломах тел позвонков на фоне остеопороза корсеты (ортезы) **рекомендуются** на длительный период для ношения в течение всего дня с целью разгрузки позвоночника, так как корсеты повышают внутрибрюшное давление или создают выпрямляющую силу за счет трехточечной фиксации [175, 171].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *корсет при переломах тел позвонков на фоне остеопороза уменьшает болевой синдром не только благодаря ограничению подвижности фиксируемого отдела позвоночника и блокирования переразгибания кзади, но и за счет повышения внутрибрюшного давления, что разгружает тела позвонков и, тем самым, не только уменьшает боль, но и позволяет предотвратить риск новых переломов, способствует раннему восстановлению физической активности [175, 176, 171]. При выборе корсета принимается во внимание уровень перелома, выраженность болевого синдрома, общая физическая активность и эмоциональное состояние пациента.*

- При переломах тел поясничного и грудного отделов позвоночника **рекомендуется** активирующие спинальные ортезы, при переломах грудного отдела позвоночника, кроме того, можно рекомендовать грудопоясничные ортезы (корсеты), которые обеспечивает выпрямление позвоночного столба и уменьшение выраженности кифоза за счет активации разгибателей спины [171, 175].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 2)

***Комментарии**: использование спинальных ортезов у неврологически здоровых пожилых пациентов в возрасте 60 лет и старше с компрессионными переломами позвонков на фоне остеопороза в течение всего дня, при условии ежедневной ходьбы не менее 1,5–2 ч в день и ежедневной ЛФК без осевой нагрузки, приводит к улучшению биомеханической стабильности позвоночника, уменьшению кифотической деформации, повышению постуральной устойчивости, большей мышечной силе и превосходным функциональным результатам [170, 175].*

- Пациентам с патологическими переломами тел позвонков на фоне остеопороза **категорически не рекомендуется** мануальная терапия [177].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

***Комментарии:** мануальная терапия увеличивает риск новых переломов и ухудшения состояния, вплоть до появления неврологической симптоматики [177].*

- Для снижения риска развития хронического болевого синдрома у пациентов с переломами тел позвонков **рекомендуется своевременное назначение препаратов для лечения остеопороза** [166, 168, 185, 252, 309].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

***Комментарии:** Вероятность развития хронического болевого синдрома при переломах тел позвонков может быть снижена при своевременном назначении альфакальцидола + кальция карбоната с бисфосфонатами (АТХ M05BA) или без них. Аналгезирующий эффект этой комбинации отмечался ранее [179, 180].*

- У пациентов с патологическими переломами тел позвонков для купирования боли и снижения риска повторных переломов **рекомендуетс**я #золедроновая кислота** 5 мг в год, которая имеет преимущество, в том числе и с учетом кратности введения, по сравнению с алендроновой кислотой** и ибандроновой кислотой [181].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 1)

***Комментарии:** при низкоэнергетических переломах тел позвонков у пациентов с остеопорозом для профилактики новых переломов широко используются бисфосфонаты (АТХ M05BA) [182, 181]. Сочетание низкого базового показателя Т-критерия и высокого уровня CTX-s в сыворотке крови расценивается как предиктор эффективности ибандроновой кислоты [182]. Однако наиболее эффективной в предотвращении новых переломов тел позвонков оказалась #золедроновая кислота**[181] по сравнению с алендроновой кислотой** и ибандроновой кислотой.*

- Деносумаб** 60 мг 1 раз в 6 мес. **рекомендуется** при переломах тел позвонков на фоне остеопороза (независимо от пола) для профилактики повторных переломов, а также имеет преимущество у пациентов с нарушенной функцией почек и в том случае, если перелом произошел на фоне проводимой (длительно) терапии бисфосфонатами (АТХ М05ВА) [183, 186].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *целесообразность использования моноклональных антител при наличии перелома тела позвонка для купирования боли и профилактики повторных переломов показана у пациентов, в том числе и с нарушенной функцией почек, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [183, 184]. В группе пациентов, получавших моноклональное антитело, новые переломы тел позвонков (184) отмечены в 2,3 % случаев, в группе плацебо — в 7,2 % (p<0,001), т. е частота переломов на фоне лечения снизилась на 68 %.*

*Возможность использования деносумаба** для снижения риска переломов отмечена и при вторичном остеопорозе у мужчин: в слепом рандомизированном исследовании [185]: через 36 мес. в группе, принимавшей деносумаб**, количество новых переломов тел позвонков было меньше, чем в группе плацебо — 1,5% и 3,9 % соответственно (p=0,006). В 2-летнем исследовании [186] частота новых переломов тел позвонков в группе, получавшей деносумаб**, составила 3,6 % против 10,3 % в группе плацебо (p=0,0001). Однако в связи с тем, что при отмене [187] препарата переломы возникали вновь, предлагается после завершения лечения деносумабом** и сохранении высокого риска повторных переломов продолжить лечение бисфосфонатами.*

- При наличии указаний на переломы тел позвонков в анамнезе, что свидетельствует о высоком риске повторных переломов, и низких значениях маркеров ремоделирования (как костеобразования — остеокальцин, щелочная фосфатаза, так и резорбции — ДПИД, СТХ-s) для предупреждения новых переломов независимо от пола **рекомендуется** #терипаратид** 20 мкг в сутки [188, 189, 308, 329].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *показано, что прием #терипаратида** в течение 21 мес. [188] снижает вероятность новых переломов: новые переломы тел позвонков обнаружены у 14 % женщин в группе плацебо и у 5% и 4 % женщин, получавших 20 и 40 мкг# терипаратида** соответственно. Относительный риск переломов в группах женщин, получавших 20 и 40 мкг #терипаратида** в сравнении с группой плацебо, составил соответственно 0,35 и 0,31. Это снижение риска переломов сочеталось с повышением МПК в L1–4, которое было на 9%*

*и 13% больше, чем в группе плацебо. Возможность увеличения количества губчатой кости под влиянием #терипаратида** подтверждена при гистоморфометрическом исследовании парных биоптатов [189]: прием в течение 19 мес. #терипаратида** 20 или 40 мкг способствовал увеличению объема губчатой кости в среднем на 14 %, тогда как на фоне приема плацебо потеря составила -24 % (p=0,001). По данным 3D-микро-КТ структурного анализа губчатой и кортикальной кости выявлено [189], что #терипаратид** по сравнению с плацебо значительно уменьшил объем жирового костного мозга (соответственно -16 % и112 %; p=0,004), увеличивает ее плотность (соответственно 19 и -14 %; p=0,034) и толщину кортикального слоя кости (22 % против 3 %; p=0,012). По мнению авторов, эти изменения в морфологии губчатой и кортикальной кости лежат в основе улучшения ее биомеханические свойства и сопряжены с существенным снижением числа случаев новых переломов тел позвонков.*

3.1.5. Особенности консервативного лечения патологических переломов дистального метаэпифиза лучевой кости

- Пациентам старшей возрастной группы при стабильных переломах дистального метаэпифиза лучевой кости **рекомендуется** репозиция отломков костей при переломах и иммобилизация гипсовой лонгетной повязкой (наложение гипсовой повязки при переломах костей, наложение иммобилизационной повязки при переломах костей) на 6 нед. с последующим наблюдением в течение всего срока иммобилизации, так как в этот период не исключается коллапс дистального метаэпифиза лучевой кости и вторичное смещение отломков [190, 191, 192].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *в систематическом обзоре [190] отмечено, что при иммобилизации гипсом имеется наихудшая рентгенологическая картина, но данный метод лечения характеризуется наименьшим числом осложнений и обеспечивает функциональный результат, сравнимый с таковым при хирургическом решении проблемы. Мета-анализ [193] показал, что рентгенологические параметры, амплитуда движений, данные DASH через 3 и 12 мес. лучше при использовании погружного остеосинтеза, чем при закрытой репозиции, также ниже частота инфекционных осложнений, но спустя 1 год и более статистически значимые отличия отсутствуют. Мета-анализ результатов DASH [194] 3 когортных и 2 рандомизированных исследований (включено 515 пациентов) спустя 12 мес. после завершения лечения не выявил преимуществ хирургического лечения перед консервативным. Также на основании проведенного сравнительного анализа результатов хирургического и консервативного лечения сделан вывод [195], что при лечении пожилых людей с остеопорозом хирургические и нехирургические методы дают схожие результаты, а*

незначительные объективные функциональные различия не влияют на субъективную оценку результата и качество жизни.

- При низкоэнергетических переломах дистального метаэпифиза лучевой кости с первых дней, как составляющая лечения перелома, **рекомендуется** базисная терапия остеопороза (соединения кальция, АТХ группы А02АС/Остеогенона (ТН) в комбинации с #колекальциферолом** 10–20 мкг в сутки или #альфакальцидолом** 0,5–1,0 мкг в сутки, или кальция карбонат+колекальциферол или альфакальцидол+карбонат кальция (комбинированные препараты)) [80, 84, 86, 88, 82, 93, 94, 267].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 2)

- При низкоэнергетических переломах дистального метаэпифиза лучевой кости патогенетическая терапия остеопороза (если пациент ранее не лечился) **рекомендуется** для профилактики повторных переломов в возможно ранние сроки с момента перелома [194, 196, 129, 300, 308, 326].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

- В тех случаях, когда перелом дистального метаэпифиза происходит на фоне уже проводимой антирезорбтивной (бисфосфонаты (АТХ М05ВА) и/или деносумаб**) или стимулирующей костеобразование (терипаратид**) терапии, назначенной в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению остеопороза, это лечение **рекомендуется** продолжить [32, 77, 272, 273, 308].

Уровень убедительности рекомендации С(уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *целесообразность назначения препаратов, стимулирующих костеобразование (терипаратида**) или антирезорбтивных (бисфосфонатов (АТХ М05ВА) и деносумаба**), для нормализации срока консолидации перелома дистального метаэпифиза лучевой кости обсуждается. В сравнительном плацебо-контролируемом исследовании при переломе дистального метаэпифиза лучевой кости у женщин в постменопаузе (от 45 до 85 лет) проверялась гипотеза о возможности влияния терипаратида** на консолидацию свежего перелома лучевой кости [196]. Препарат в дозе 20 или 40 мкг назначали спустя 10 дней после перелома. Средний срок от перелома до первого рентгенологического подтверждения полного сращения кортикального слоя по группам составил 9,1, 7,4 и 8,8 недели для плацебо и #терипаратида** 20 и 40 мкг соответственно (в целом p=0,015). Не выявлено значимой разницы между группами, получавшими #терипаратид 40 мкг и плацебо (p=0,523). В post hoc анализах не было значимой разницы между #терипаратидом 40 и 20 мкг (p=0,053). Однако время заживления было короче у пациентов, принимавших терипаратид** 20 мкг, чем в группе плацебо (p=0,006).*

Сокращение срока консолидации при приеме терипаратида 20 мкг по сравнению с плацебо, по мнению авторов исследования, следует ***интерпретировать с осторожностью,*** *так как данный факт требует дальнейшего изучения.*

*Что касается деносумаба**, то, как было отмечено в исследовании FREEDOM [129], препарат не оказывает, по сравнению с плацебо, негативного влияния на сращение перелома этой локализации или на осложнения при хирургическом лечении.*

*Влияние бисфосфонатов (АТХ М05ВА) на консолидацию перелома дистального метаэпифиза также остается неясным, но руководствуясь данными доклинических и клинических исследований есть точка зрения [194], что антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты (АТХ М05ВА) и деносумаб**) не оказывают неблагоприятного влияния на заживление переломов, поэтому в случаях,* ***когда они были назначены до перелома, лечение надо продолжить.***

*Такое же отношение, исходя из выше приведенных данных, должно быть и к деносумабу**, если препарат был назначен для лечения остеопороза до перелома. Однако во всех случаях патогенетическая терапия остеопороза должна быть дополнена базисной терапией остеопороза (Таблица 3).*

3.2 Хирургическое лечение

3.2.1. Хирургическое лечение патологических переломов проксимального отдела бедренной кости

В России госпитализация в травматологические отделения лиц старше 60 лет с патологическими переломами, осложняющими остеопороз, крайне низкая и в среднем не превышает 37 %. Из числа госпитализированных лиц только 12,5 % получают оперативное лечение [198, 199]. Летальность среди не госпитализированных лиц с переломами этой локализации достигает 52,6 %. В то время как при практически сплошной госпитализации пациентов с переломами ПОБК и своевременном хирургическом пособии [200] смертность спустя 6 мес. составила 26,46 %, спустя 1 год — 29,8 %, что подчеркивает необходимость хирургического лечения переломов этой локализации.

- Пациента с патологическим переломом ПОБК при поступлении, для подготовки к срочному оперативному вмешательству, рекомендуется госпитализировать в палату интенсивной терапии [202-204**].**

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** считать основным в подготовке пациента с патологическим переломом ПОБК к проведению срочного хирургического пособия восстановление водно-электролитного баланса, профилактику ТЭЛА, профилактику образования пролежней и развития когнитивных расстройств [201, 203].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *подготовка пациента с патологическим переломом ПОБК к операции должна быть быстрой [201] и заключается в немедикаментозной (антитромботический трикотаж, аппараты переменной компрессии нижних конечностей или миостимуляции) и медикаментозной (адекватная водная нагрузка и различные антитромботические средства с обязательным соблюдением инструкции по введению препаратов) профилактике ТЭЛА. Особое внимание уделяется тем пациентам, которые уже до перелома получали антикоагулянтную терапию [203].*

- У пожилых пациентов с переломами ПОБК при подготовке к операции **не рекомендуется** откладывать операцию при отсутствии абсолютных противопоказаний (например, у пациентов с сахарным диабетом гипергликемия без признаков кетоацидоза и/или дегидратации не является поводом откладывать операцию), так как выполнение хирургического лечения не позднее 48 часов после поступления в стационар позволяет минимизировать частоту тромбоэмболических, гипостатических, дыхательных и кардиальных осложнений [201, 204, 270, 271].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- У пациентов с низкоэнергетическими переломами ПОБК для разработки мер профилактики последующих падений **рекомендуется** уточнять причину падения [206, 201].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентов с низкоэнергетическими переломами, в том числе и стабильными, при переломе шейки бедренной кости и чрезвертельных переломах **рекомендуется** оперировать не позднее 48 часов. [201, 204, 205, 207].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *доказана эффективность операции, выполненной не позднее 48 ч с момента перелома [207, 208]. Оказание полноценной специализированной помощи данной группе пациентов наиболее полно представлено в зарубежных публикациях по лечению низкоэнергетических переломов, осложняющих течение остеопороза, в которых обсуждаются сроки вмешательства, квалификация хирурга, тип хирургического вмешательства и наличие гериатра в составе ортопедического отделения [201-207]. Необходимо иметь ввиду, что стабильные переломы проксимального отдела бедренной кости в 20 % случаев при консервативном лечении превращаются в нестабильные, у лиц 70 лет и старше этот риск вырастает до 70 % [209, 210].*

- Хирургические вмешательства при патологических переломах ПОБК, осложняющих течение остеопороза, **рекомендуется** выполнять врачам травматологам-ортопедам, владеющим методиками хирургического вмешательства в условиях плохого качества костной ткани [201,203].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *возраст и сопутствующие заболевания, как причина остеопороза [201,209], создают трудности для фиксации отломков, увеличивают сложность хирургического вмешательства [211].*

- Для остеосинтеза при переломах ПОБК у пациентов с остеопорозом **рекомендуется** отдавать предпочтение конструкциям, минимально повреждающим костную ткань [213].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *прочность фиксации перелома независмо от метода фиксации существенно снижена [41] из-за изменения структурных свойств кортикальных и трабекулярных костей: при циклических нагрузках (ходьба) при остеопорозе нарастает микроподвижность фиксатора в кости и фиксатор становится фактором, который увеличивает потерю кости и приводит к миграции или перелому фиксатора [212]. Биомеханические исследования [213] выявили связь степени разрушения прилежащей кости с размером конструкции: так при использовании спиц для остеосинтеза гладких (проволока костная ортопедическая***), согнутых V-образно, эта цифра составляет 8 %, винтов АО — 22 %. Риск развития нестабильности увеличивает и травматичность самого хирургического вмешательства [211].*

- При субкапитальных, трансцервикальных и базальных переломах (тип перелома I– II по Пауэлсу, I–II по Гардену или 31B1 по АО), осложняющих остеопороз, у лиц до 60 лет **рекомендуется** остеосинтез с использованием канюлированных винтовых конструкций (винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***, винт костный ортопедический, рассасывающийся*** винт костный ортопедический, нерассасывающийся, стерильный***) или динамических экстра- и интрамедуллярных фиксаторов (Стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, Стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***), которые способны создать компрессию по линии перелома, что является условием для сращения [211, 214, 216].

(Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

- При субкапитальных, трансцервикальных и базальных переломах (тип перелома I– II по Пауэлсу, I–II по Гардену или 31B1 по АО), осложняющих остеопороз, у лиц до 60 лет **рекомендуется** остеосинтез с использованием спиц для остеосинтеза гладких (проволока

костная ортопедическая***) согнутых V-образно, которые способны создать компрессию по линии перелома, минимально разрушая костную ткань, что является условием для сращения [213].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *наиболее часто для фиксации стабильных переломов шейки бедренной кости используют 2–3 канюлированных винта (Винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***, Винт костный ортопедический, нерассасывающийся, стерильный***, Винт костный ортопедический, рассасывающийся***) (чаще 3). Улучшает фиксацию дополнительное использование шайб. Шляпка винта должна располагаться выше малого вертела для снижения стрессового напряжения кости в подвертельной области, которое может привести к подвертельному перелому [216]. Резьба винтов должна быть не на линии перелома, а полностью заходить в головку. Частота ревизий при использовании винтов не превышает 10 %. Стабильность фиксации переломов шейки бедренной кости (тип перелома I–II по Пауэлсу, I–II по Гардену или 31B1 по AO), может быть достигнута и при использовании спиц для остеосинтеза (Проволока костная ортопедическая***) гладких, согнутых V-образно, которые минимально повреждают прилежащую костную ткань, экономически менее затратны и обеспечивают хорошие результаты оперативного лечения [213].*

- У лиц старше 60 лет при субкапитальных, трансцервикальных и базальных переломах, осложняющих остеопороз, независимо от типа перелома по Пауэлсу, Гардену или классификации АО **рекомендуется** эндопротезирование тазобедренного сустава: физически активным до получения травмы и у лиц с ожидаемой продолжительностью жизни 4 и более лет — эндопротезирование тазобедренного сустава тотальное**,** у лиц старше 80 лет и прогнозируемой продолжительностью жизни меньше 4 лет — эндопротезирование тазобедренного сустава однополюсное (с использованием цемента не содержащего лекарственные средства***, цемента костного, содержащего лекарственные средства***) [212, 215, 217, 218].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *при нестабильных переломах шейки бедренной кости алгоритм лечения зависит не только от характера перелома и выраженности дефицита массы кости. В этих случаях имеют значение преморбидный фон пациента, решение хирурга и самого пациента.*

Гемиартропластика (эндопротезирование тазобедренного сустава однополюсное) показана для ослабленных пожилых пациентов или по медицинским показаниям [212, 215, 218].

У активных пожилых пациентов с относительно нормальной вертлужной впадиной тотальное эндопротезирование дает лучшие клинические результаты [215, 217, 218].

*На сегодняшний день не доказано преимущество одного вида фиксации компонентов эндопротеза перед другими, в связи с чем выбор типа эндопротеза (Эндопротез тазобедренного сустава тотальный с парой трения металл-полиэтилен***, Эндопротез тазобедренного сустава тотальный с парой трения металл-металл, Эндопротез тазобедренного сустава тотальный с парой трения керамика-керамика, Эндопротез тазобедренного сустава тотальный с парой трения керамика-полиэтилен, Эндопротез тазобедренного сустава тотальный с парой трения керамика-металл), способа фиксации (цементный или бесцементный) обусловлен предпочтением хирурга, экономической составляющей [212, 214, 215, 217, 218].*

При чрезвертельных и межвертельных переломах, осложняющих остеопороз, для остеосинтеза **рекомендуется** интрамедуллярный стержневой остеосинтез медицинскими изделиями различной модификации (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***,) или система ортопедической фиксации с помощью пластин/винтов, (пластина нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***), при распространении линии перелома дистальнее малого вертела предпочтительнее использовать длинную версию медицинского изделия. Использование винта костного динамического*** возможно при сохранении медиальной опоры (тип 31А1 — стабильный перелом) [219].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *при чрезвертельных и межвертельных переломах интрамедуллярные фиксаторы обеспечивают достаточную опору для проксимального фрагмента [220, 219].*

От оперативного лечения нужно воздержаться при наличии следующих сопутствующих заболеваний:

- *острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения;*
- *пневмония с необходимостью перевода пациента на ИВЛ;*
- *острое хирургическое заболевание, требующее немедленного оперативного вмешательства;*
- *кома любой этиологии;*

- *хроническая или острая гнойная инфекция в зоне предполагаемого разреза;*
- *терминальная стадия соматического заболевания, приведшего к невозможности передвижения пациента еще до перелома;*
- *выраженные когнитивные нарушения или психическое заболевание, обусловившее обездвиженность пациента еще до перелома [199].*

3.2.2. Особенности лечения патологических переломов проксимального отдела плечевой кости

- При выборе метода фиксации переломов проксимального отдела плечевой кости **рекомендуется** учитывать тип повреждения, количество отломков, степень их смещения, качество костной ткани, соматический статус пациента и наличие остеопороза [41, 149, 227].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *для сложных многофрагментарных переломов в исследованиях с высокой степенью доказательности не получено достоверных отличий в результатах консервативного и оперативного лечения [221-224, 156, 225, 226]. Более того, при выборе хирургического метода значительно возрастает риск осложнений и повторных оперативных вмешательств в течение первых 2 лет после первичной операции [145], так как остеопороз может стать причиной дестабилизации фиксатора [41, 227].*

При сложных низкоэнергетических многофрагментарных переломах проксимального отдела плечевой кости при решении вопроса о хирургическом или консервативном лечении учитывается мнение пациента и выбор оперирующего врача-хирурга [221, 223, 224].

- При многофрагментарных переломах головки и хирургической шейки плечевой кости, переломах со смещением, изолированных переломах большого бугорка со смещением (более 1 см) и удовлетворительном общесоматическом состоянии пациента при высоких функциональных притязаниях **рекомендуется** хирургическое лечение (репозиция отломков костей при переломах) с использованием медицинских изделий для интрамедуллярного стержневого остеосинтеза (стержень интрамедуллярный плечевой, стерильный***, стержень интрамедуллярный плечевой, нестерильный***,) или спиц для остеосинтеза гладких (проволока костная ортопедическая***), *согнутых V-образно*, при открытой репозиции — специализированных пластин с угловой стабильностью (пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, рассасывающаяся

, набор изделий для фиксации перелома кости пластиной, нерассасывающийся, стерильный) [145, 146].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

- При высоком риске хирургического вмешательства **рекомендуется** консервативное лечение с наложением иммобилизационной повязки при переломах костей [145, 146,151].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: *при сравнении возможности купирования боли в раннем после перелома периоде выявлено преимущество хирургического лечения: при консервативном лечении перелома уменьшение выраженности болевого синдрома отмечено в 61 % (98 из 161) случаев, при остеосинтезе — в 76 % (122 из 161), при эндопротезировании плечевого сустава — в 93 % (150 из 161) [144].*

Считается, что показания к хирургическому лечению имеются примерно в 20 % случаев перелома проксимального отдела плечевой кости [67].

При открытых переломах ***рекомендуется т****олько хирургическое вмешательство (остеосинтез) [228].*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *абсолютным показанием к операции являются открытые переломы и переломы с повреждением сосудисто-нервного пучка [144, 221, 228,].*

Трехфрагментарные переломы со смещением довольно редко остаются стабильными после закрытой ручной репозиции [151], так как значительное смещение бугорков устранить без операции сложно [147]. Тем не менее, если после однократной закрытой репозиции удается добиться прочного контакта отломков, можно рассчитывать на хороший результат консервативного лечения [151-153], хотя авторы отмечают, что восстановление анатомии в результате операции достигается в 72 % случаев, в то время как при консервативном лечении — только в 56 %.

При нестабильных переломах применяются различные фиксаторы (табл. 4, к выбору которых подходят индивидуально с учетом пожеланий пациента [230].

- При многофрагментарных переломах проксимального отдела плечевой кости со значительным смещением, переломовывихах (Neer IV–V) и невозможности выполнения стабильного остеосинтеза пациентам с высоким уровнем функциональной активности до перелома **рекомендуется** операция эндопротезирования плечевого сустава при наличии технической возможности и соответствующего опыта у врача, выполняющего операцию [231].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *при многофрагментарных переломах эндопротезирование [144] позволяет вернуть функцию плечевого сустава. Кроме того, при эндопротезировании вероятность снижения выраженности болевого синдрома значительно превосходит таковую как для консервативного метода, так и для остеосинтеза: 93 % против 61 % и 76 % соответственно. Риск повторных вмешательств ниже после эндопротезирования, чем после* ***остеосинтеза [224****]. В то же время не выявлено [144] достоверной разницы между частотой инфекционных осложнений после операций остеосинтеза (13 %) и эндопротезирования (10 %). Функциональные результаты после эндопротезирования реверсивным протезом (эндопротез плечевого сустава тотальный реверсивный***) лучше, чем после гемиартропластики [231].*

*При планировании эндопротезирования необходимо учитывать, что гемиартропластика по результативности значительно уступает тотальному реверсивному эндопротезированию [231]. После 2001 г. частота применения гемиартропластики в мире неуклонно снижается, что связано, с одной стороны, с развитием технологии остеосинтеза (медицинские изделия для интрамедуллярного стержневого остеосинтеза и пластины с угловой стабильностью (стержень интрамедуллярный плечевой, стерильный***, стержень интрамедуллярный плечевой, нестерильный ***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, рассасывающаяся ***, набор изделий для фиксации перелома кости пластиной, нерассасывающийся, стерильный***), с другой — развитием после 2006 г. реверсивных протезов плеча (эндопротез плечевого сустава тотальный реверсивный) [38].*

Таблица 4. Варианты фиксации переломов проксимального отдела плечевой кости в зависимости от типа повреждения

Тип перелома		**Консервативное лечение**	**Оперативное лечение**
Neer I	Переломы проксимального отдела плечевой кости без смещения, изолированные переломы большого бугорка, без смещения или с минимальным (пожилые до 10 мм молодые до 5 мм, и до 40° углового смещения)	Показано	Не показано
Neer II	Переломы большого бугорка со смещением	Только если по соматическому	Остеосинтез: канюлированные винты (винт костный ортопедический,

Тип перелома		Консервативное лечение	Оперативное лечение
		состоянию не может перенести операцию	нерассасывающийся, нестерильный*** винт костный ортопедический, нерассасывающийся, стерильный***, винт костный ортопедический, рассасывающийся***), проволока костная ортопедическая*** или пластины (пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, Пластина накостная для фиксации переломов винтами, рассасывающаяся***, набор изделий для фиксации перелома кости пластиной, нерассасывающийся, стерильный***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***) для проксимального отдела плечевой кости с угловой стабильностью
	Перелом хирургической шейки плечевой кости со смещением	Если устраняется после однократной ручной репозиции — ортезы	Остеосинтез: медицинские изделия для интрамедуллярного стержневого остеосинтеза (стержень интрамедуллярный плечевой, стерильный *** стержень интрамедуллярный плечевой, нестерильный ***), динамические фиксаторы (винт костный динамический***) или пластины для проксимального отдела плечевой кости с угловой стабильностью (пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная*** пластина накостная для фиксации переломов винтами, рассасывающаяся***, набор изделий для фиксации перелома кости пластиной, нерассасывающийся, стерильный***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***)
Neer III	Перелом хирургической шейки плечевой кости со смещением, с отрывом большого и малого бугорка	При высоком риске оперативного вмешательства — косыночная повязка, ортезы	Остеосинтез: медицинские изделия для интрамедуллярного стержневого остеосинтеза (стержень интрамедуллярный плечевой, стерильный ***

Тип перелома		Консервативное лечение	Оперативное лечение
			стержень интрамедуллярный плечевой, нестерильный ***), динамические фиксаторы (винт костный динамический***) или пластины (пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная*** пластина накостная для фиксации переломов винтами, рассасывающаяся***, набор изделий для фиксации перелома кости пластиной, нерассасывающийся, стерильный***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***) для проксимального отдела плечевой кости с угловой стабильностью
Neer IV	Многооскольчатый перелом головки и хирургической шейки плечевой кости без вывиха	Только если по общему состоянию не может перенести операцию	Открытая репозиция (репозиция отломков костей при переломах) и фиксация пластинами (пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная*** пластина накостная для фиксации переломов винтами, рассасывающаяся*** набор изделий для фиксации перелома кости пластиной, нерассасывающийся, стерильный*** пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***) (закрытое вправление перелома с внутренней фиксацией, закрытое вправление перелома с внутренней фиксацией Открытое лечение перелома с внутренней фиксацией) с угловой стабильностью или медицинские изделия для интрамедуллярного стержневого остеосинтеза (стержень интрамедуллярный плечевой, стерильный *** стержень интрамедуллярный плечевой, нестерильный ***)

Тип перелома		Консервативное лечение	Оперативное лечение
	Многооскольчатый перелом головки и хирургической шейки плечевой кости с вывихом		Эндопротезирование плечевого сустава (Эндопротез плечевого сустава тотальный реверсивный***, Эндопротез плечевого сустава частичный***, эндопротез плечевого сустава тотальный***)

3.2.3. Особенности хирургического лечения патологических переломов тел позвонков

- Вертебропластика или кифопластика при компрессионных переломах тел позвонков на фоне остеопороза **не рекомендуется** [234, 274].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *популярность вертебропластики снизилась после 2009 г., когда два рандомизированных контролируемых исследования не выявили пользы от этого вмешательства [232, 233]. Мета-анализ [234] с включением 21 исследования (проводилась оценка эффективности вертебропластики с плацебо-процедурой, вертебропластики с обычным консервативным лечением, вертебропластики с кифопластикой и одно исследование сравнивало вертебропластику с иньекцией глюкокортикоидов в фасеточный сустав) не выявил клинически важных преимуществ вертебропластики по сравнению с плацебо-процедурой по купированию боли. Анализ чувствительности подтвердил, что открытые исследования, сравнивающие вертебропластику с обычным консервативным лечением, вероятно, переоценили какую-либо выгоду от вертебропластики.*

Также выявились многочисленные серьезные НЯ после вертебропластики. Однако достоверных данных, что вертебропластика повышает риск новых симптоматических переломов позвонков и/или других серьезных побочных эффектов, не получено [234] пациенты должны быть проинформированы об отсутствии доказательств высокого уровня, подтверждающих пользу вертебропластики [234, 235]. Вертебропластика может превосходить эффект плацебо в тех случаях, когда ее проводят через несколько недель после перелома у пациентов с сохраняющейся болью и только при переломах в нижнегрудном отделе позвоночника и переломах позвонков L1 и L2 [232]. Однако и в этих случаях снижение боли отмечалось только у 1 из 4 пациентов. Процедура не должна применяться в течение первой недели после перелома, так как у многих пациентов болевой синдром купируется самостоятельно и без вертебропластики. Кифопластика по сравнению с вертебропластикой снижает риск выхода цемента за пределы тела позвонка, но не влияет на оценку боли по ВАШ [236].

3.2.4. Особенности хирургического лечения патологических переломов дистального метаэпифиза лучевой кости

До настоящего времени продолжается дискуссия об оптимальном лечении переломов дистального метаэпифиза лучевой кости у пациентов с остеопорозом [190, 191, 237, 238, 239]. В зарубежных клинических рекомендациях нет четких указаний по тактике хирургического лечения перелома лучевой кости у пожилых лиц [190, 239].

Обсуждаются следующие варианты лечения:

- *чрескожная фиксация отломков проволокой костной ортопедической***;*
- *открытая репозиция с выполнением погружного остеосинтеза с использованием пластин (пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, рассасывающаяся***, набор изделий для фиксации перелома кости пластиной, нерассасывающийся, стерильный***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***);*
- *винтов (винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, стерильный***, винт костный ортопедический, рассасывающийся***)*
- *использование аппаратов наружной фиксации.*

- При выборе метода лечения перелома дистального метаэпифиза лучевой кости у лиц старше 50 лет **рекомендуется** учитывать требования пациента к качеству жизни, преморбидный фон и способность пациента к сотрудничеству с врачом [194, 240, 241].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *отмечена необходимость осторожного использования хирургического вмешательства у пациентов любого возраста с низким уровнем функции до перелома [239].*

В систематическом обзоре [192], основанном на изучении 59 статей, посвященных перелому дистального метаэпифиза лучевой кости (в анализ были включены 8 исследований с общим числом пациентов 440 в группах хирургического вмешательства и 449 в группах консервативного лечения) между группами не выявлено существенных различий в показателе DASH, выраженности боли по визуально-аналоговой шкале, силе сжатия, растяжении запястья, пронации или супинации и отклонении локтевой кости. У пациентов после консервативного лечения были значительно большими объем сгибания кисти, радиальное отклонение, а также локтевая дисперсия и меньшим радиальный наклон, чем у пациентов, перенесших операции.

- Хирургическое вмешательство при переломах дистального метаэпифиза лучевой кости **рекомендуется** лицам работоспособного возраста, у которых после репозиции на контрольных рентгенограммах выявляются следующие отклонения:

  — укорочение лучевой кости более чем на 3 мм;

  — угол тыльного смещения (при переломах типа Коллеса) более 10°;

  — внутрисуставное смещение более 2 мм,

  — рентгенологические симптомы разрыва ладьевидно-полулунной связки (диастаз между ладьевидной и полулунной костями больше, чем линия Гилула, которая определяет ширину среднезапястного сустава);

  — нестабильность в дистальном лучелоктевом сочленении (разрыв треугольнофиброзного хрящевого комплекса) [85, 190, 191].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *при патологических* ***нестабильных переломах*** *у лиц трудоспособного возраста проведение консервативного лечения в гипсовой повязке (при отсутствии противопоказаний к оперативному лечению) приводит к неправильному сращению, что в последующем требует выполнения корригирующих остеотомий, удлиняет период нетрудоспособности и увеличивает стоимость лечения [40, 195].*

Артроскопическая поддержка при переломах дистального метаэпифиза и сопутствующем повреждении связочного аппарата, не оказывая значительного влияния на отдаленные результаты, позволяет в одну операционную сессию выполнить восстановление треугольного комплекса, полулунно-ладьевидной, полулунно-трехгранной связок [241, 242]

- При выполнении внеочагового остеосинтеза нестабильных переломов дистального метаэпифиза лучевой кости **рекомендуется** избегать избыточной тракции кистевого сустава как фактора, провоцирующего или усугубляющего комплексный регионарный болевой синдром, а использовать принцип «non bridging external fixation distal radius fractures» (Рисунок 1) или «немостовидной внешней фиксации» [311].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- Альтернативой внеочаговому остеосинтезу при переломе дистального метаэпифиза лучевой кости у лиц старше 65 лет **рекомендуется** использование пластин (пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, рассасывающаяся***, набор изделий для фиксации перелома кости пластиной, нерассасывающийся, стерильный***,

пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***) с угловой стабильностью [189, 239, 195].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *основным методом хирургического лечения переломов дистального отдела лучевой кости в последние годы является погружной остеосинтез с использованием волярных пластин (пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, рассасывающаяся***, набор изделий для фиксации перелома кости пластиной, нерассасывающийся, стерильный***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***) [195, 240]. Результаты мета-анализа (включено 3 исследования и пациенты разного возраста) показали преимущество волярных пластин перед внеочаговым остеосинтезом [243], хотя при оценке выраженности боли в сроки 3, 6 и 12 мес. после операции не выявлено зависимости от метода остеосинтеза. Чтобы избегать избыточной тракции кистевого сустава как фактора, провоцирующего или усугубляющего комплексный регионарный болевой синдром, используется принцип «non bridging external fixation distal radius fractures» или «немостовидной внешней фиксации» (рис a,)*

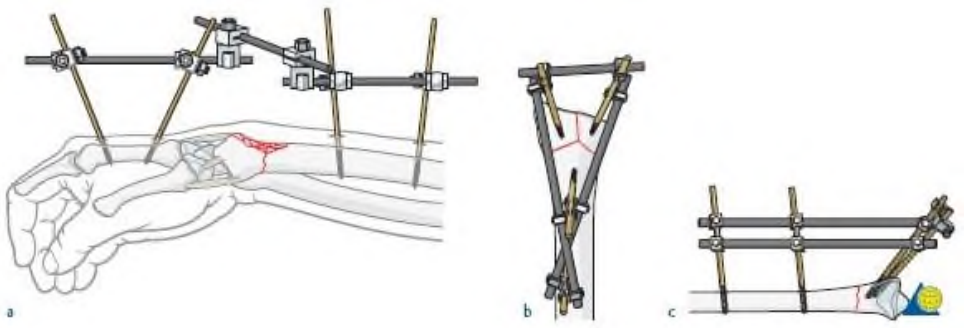


Рисунок 1. ***a*** *Мостовая внешняя фиксация. Непрямая репозиция с использованием лигаментотаксиса, с конструкцией трубка-трубка.* ***b–c*** *Немостовидная внешняя фиксация. Прямая репозиция путем манипуляции фрагментами с помощью фиксаторных штифтов.*

При нестабильных переломах дистального метаэпифиза лучевой кости лечение в стационаре проводится с необходимым техническим обеспечением (наличие электронно-оптического преобразователя, квалифицированного врача-травматолога-ортопеда, анестезиолога-реаниматолога [40, 239].

- При значительной импрессии спонгиозной ткани дистального метаэпифиза лучевой кости и его укорочении более чем на 5 мм **рекомендуется** в ходе операции использовать

костные трансплантаты или синтетические материалы (имплантат костного матрикса, синтетический***, имплантат костного матрикса, синтетический, антибактериальный***, имплантат костного матрикса, композитный***, имплантат костного матрикса человеческого происхождения ***) [40, 239, 322].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- При переломах дистального метаэпифиза лучевой кости у лиц старше 50 лет после погружного стабильного остеосинтеза **рекомендуется** из-за возможного коллапса репонированных фрагментов до 6 нед. использовать ортезы [261,275].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- При развитии симптомов комплексного регионарного болевого синдрома необходимо выполнение лечебных блокад, при симпатозависимой форме регионарного болевого синдрома **можно рекомендовать** выполнение симпатэктомии торакоскопической в одну операционную сессию с погружным остеосинтезом или использование миниинвазивных методик [244].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

- При выявлении клиники компрессионно-ишемической нейропатии срединного нерва на уровне карпального канала после репозиции перелома дистального метаэпифиза лучевой кости и иммобилизации гипсовой повязкой **рекомендуется** снять гипсовую повязку и выполнить хирургическое лечение (невролиз и декомпрессия нерва, рассечение связки и ревизия первого тыльного сухожильного канала разгибателей на предплечье) с целью устранения компрессии для предупреждения необратимой дегенерации нервной ткани и возникновения трофических расстройств [259,260].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *при компрессионно-ишемической нейропатии срединного нерва на уровне карпального канала после репозиции перелома дистального метаэпифиза лучевой кости и иммобилизации гипсовой повязкой хирургическое лечение заключается в рассечении карпальной связки, декомпрессии срединного нерва.*

3.3 Хирургическая антибиотикопрофилактика

- При хирургическом лечении пациентов с патологическими переломами, осложняющими течение остеопороза рекомендуется проводить хирургическую антибиотикопрофилактику (ХАП) инфекции области хирургического вмешательства однократным предоперационным введением антибактериального препарата системного действия с целью снижения риска развития инфекционных осложнений [277, 278].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. *В соответствии с международными клиническими руководствами по профилактике инфекций области хирургического вмешательства [277, 279] задачей ХАП является создание бактерицидных концентраций антибактериального препарата 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.*

- У пациентов с патологическими переломами, осложняющими течение остеопороза рекомендуется использовать в качестве основных препаратов с целью хирургической антибиотикопрофилактики при проведении оперативных вмешательств в травматологии и ортопедии цефалоспорины первого и второго поколения (I и II поколения, АТХ J01DB, J01DC) (цефазолин**, цефуроксим**), в качестве альтернативы при непереносимости бета-лактамных антибактериальных препаратов – антибактериальные препараты гликопептидной структуры (ванкомицин**), линкозамиды (#клиндамицин**) [277]. 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 и второго (I и II поколения) (цефазолин**, цефуроксим**), которые вводятся внутривенно в интервале от 30 до 60 минут до разреза кожи. При непереносимости бета-лактамных антибактериальных препаратов следует назначить комбинацию ванкомицина** с одним из фторхинолонов (АТХ J01MA) (ципрофлоксацин**, #левофлоксацин**), которые вводятся 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. 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.

В проспективном рандомизированном клиническом исследовании показано, что введение антибактериального препарата с целью ХАП через 1 минуту после наложения жгута продемонстрировало статистически значимое преимущество в плане снижения частоты ИОХВ, времени заживления ран и общей удовлетворенностью пациентов в сравнении с введением антибиотика до наложения жгута [280].

Разовые дозы основных антибактериальных препаратов для ХАП при оперативных вмешательствах в травматологии и ортопедии у ***взрослых****: цефазолин** 2 г (при весе пациента ≥120 кг — 3 г), цефуроксим** 1,5 г, #клиндамицин** 900 мг, ванкомицин** по 15 мг/кг в виде медленной в/в инфузии, ципрофлоксацин** 400 мг, #левофлоксацин** 500 мг [277].*

- Рекомендуется взрослым пациентам с патологическими переломами, осложняющими течение остеопороза проведение антибактериальной терапии продолжительностью не более 72 часов после закрытия раны [281].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии. *В случае открытых переломов профилактическое введение антибиотиков эффективно для предупреждения ранней инфекции, при этом препарат следует вводить как можно скорее после травмы. Антибиотиком выбора является цефазолин**, однако пациентам с открытыми высокоэнергетическими переломами с расхождением и потерей сегмента; повреждением магистральных сосудов, при сильно загрязненных ранах целесообразно расширение спектра назначаемых антибиотиков за счет грамотрицательных возбудителей. В таких случаях для взрослых пациентов возможно рассматривать добавление к цефазолину** #гентамицина**(в дозе 6 мг/кг 1 раз в сутки) [282,283]. Альтернативой указанной комбинации для пациентов старше 18 лет может быть #ампициллин+сульбактам** (в дозе 3,0 г каждые 8 часов в течение 3 суток) [284], последний, особенно актуален в случае риска развития клостридиальной инфекции. По мнению большинства исследователей при открытых переломах III типа по Gustilo и Anderson антибиотики не следует продолжать более 72 часов после закрытия мягкотканной раны [285].*

- При хирургическом лечении пациентов с патологическими переломами, осложняющими течение остеопороза, рекомендуется проводить антибиотикопрофилактику инфекции области хирургического вмешательства продолжительностью не более 24 часов [287].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В соответствии с действующей в РФ нормативной документацией (СанПиН 3.3686-21) и клиническими рекомендациями [286] с целью достижения эффективной концентрации антибактериального препарата в тканях и сыворотке крови в момент разреза кожи, 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 применения не должна превышать 24 часов после окончания операции. В большинстве случаев для эффективной профилактики достаточно одной дозы антибактериального препарат системного применения. Дополнительные дозы следует вводить при длительных операциях, когда от момента предоперационного введения антибактериального препарата системного применения проходит время периода полувыведения примененного антибактериального препарата системного применения и возникает риск снижения концентрации антибактериального препарата системного применения ниже бактерицидной и повышение риска ИОХВ.*

3.4 Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

- Пациентам нуждающимся в проведении оперативного вмешательства для лечения патологических переломов, осложняющих течение остеопороза рекомендовано назначение фармакологической профилактики ВТЭО низкомолекулярными гепаринами из группы гепарина (АТХ код B01AB) при плановых операциях на позвоночнике в случаях, когда риск ВТЭО превышает риск кровотечения, с учетом индивидуальных особенностей пациента и хирургических факторов (большая длительная операция, операция с комбинированным передне-задним доступом), а также в соответствии с клинической оценкой, проводимой лечащим врачом [287, 288, 289].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: *Для оценки индивидуального риска развития ВТЭО целесообразно использовать шкалу Каприни (Приложение Г3). Рекомендуемые дозы, кратность и способ введения антикоагулянтов для профилактики при высокой степени риска развития ВТЭО при консервативном лечении и в предоперационном периоде представлены в Приложении А3.1.*

- Пациентам с высоким риском кровотечения рекомендуется до операции применять механическую тромбопрофилактику, а первое введение низкомолекулярного гепарина из группы гепарина (АТХ код B01AB) отложить до достижения гемостаза (12–24 ч. после операции) [287, 288, 289].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *При назначении антикоагулянтов и других антитромботических препаратов следует учитывать временные интервалы между приемом препаратов из данных групп и выполнением нейроаксиальной блокады или удалением катетера (Приложение А3.2).*

- В случае поступления пациента с ограничением двигательной активности, в том числе по поводу геми- и тетрапареза/-паралича рекомендовано начать фармакологическую профилактику ВТЭО в дооперационном периоде [290].

Уровень убедительности рекомендации 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

4.1. Реабилитация при патологических переломах проксимального отдела бедренной кости

- Пациентам, с переломами проксимального отдела бедренной кости на фоне остеопороза **рекомендовано** проведение медицинской реабилитации, которая назначается врачом физической и реабилитационной медицины, врачом по лечебной физкультуре, врачом по медицинской реабилитации в раннем послеоперационном периоде с целью профилактики гипостатических осложнений, расширения двигательной активности и самообслуживания *[246, 247, 257, 262]*.

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности - 5)

Комментарии: *в послеоперационном периоде активизация пациентов с первых дней после операции на проксимальном отделе бедренной кости (эндопротезирования или остеосинтеза) с одновременным купированием боли и антикоагулянтной терапией повышает выживаемость [245, 246, 247, 257].*

Реабилитация проводится МДРК (мультидисциплинарная реабилитационная команда) по индивидуальным программам с назначением:

-лечения положением для оперированной конечности и коленного сустава

-пассивного присаживания и обучения сидению на кровати

-активных упражнений для здоровых конечностей в сочетании с дыхательными упражнениями

-изометрических упражнений для мышц оперированной ноги

-обучения стоянию и ходьбе с дополнительными средствами опоры.

-обучения правильным двигательным навыкам (повороты на бок, положение во время сна, сидение на стуле, вставание с кровати и стула, доставание предметов с пола и пользование туалетом) [246, 247].

В период реабилитации при переломах проксимального отдела бедренной кости двигательная активность занимает очень важное место. Чем больше человек двигается, тем больше вероятность восстановления его способности к передвижению без опоры и меньше риск развития тяжелых заболеваний.

Медицинская реабилитация улучшает кровообращение, способствует консолидации перелома и восстановлению функций суставов, предупреждает появление контрактур [246, 247, 248]. В первые дни реабилитации - лечение положением для оперированной ноги. Активность определяется состоянием пациента: обычно это изменение положения рук и ног, переход из положения «лежа» в положение «сидя» (при помощи медсестры и специальных приспособлений). Затем под контролем специалиста по медицинской реабилитации нагрузка на травмированную конечность постепенно увеличивается, добавляется тренировка передней и задней групп мышц бедра [246].

Пациентам следует избегать падений, сгибания в тазобедренном суставе более 90°, не скрещивать ноги, чрезмерно не разводить их в стороны. В большинстве случаев после операции эндопротезирования тазобедренного сустава первые 2 мес. [246] ходьба разрешается только с помощью двух костылей с умеренной нагрузкой на оперированную конечность, далее до 6 мес. — ходьба с тростью в руке (противоположной оперированному суставу).

4.2. Реабилитация при патологических переломах проксимального отдела плечевой кости

- Медицинская реабилитация на стационарном этапе **рекомендована** всем пациентам сразу после фиксации перелома, не зависимо от метода консервативного или оперативного лечения перелома проксимального отдела плечевой кости, которая назначается врачом физической и реабилитационной медицины, врачом по лечебной физкультуре, врачом по медицинской реабилитации и проводится мультидисциплинарной реабилитационной командой [224, 249].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *независимо от метода лечения, реабилитация начинается сразу после фиксации перелома* ***с целью*** *профилактики осложнений, уменьшения боли в области травмы, поэтапного восстановления подвижности в плечевом суставе, восстановления функции и работоспособности руки, самообслуживания и возвращения к труду [158, 249, 161].*

- **Рекомендовано** при консервативном лечении перелома проксимального отдела плечевой кости и после оперативного вмешательства амбулаторная реабилитация по программам периода иммобилизации, постиммобилизационного (постоперационного) и восстановительного периодов, которые составляются врачом физической и реабилитационной медицины, врачом по лечебной физкультуре, врачом по медицинской реабилитации и проводится МДРК [224, 249, 250].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В каждом периоде решаются соответствующие задачи за счет выполнения индивидуальных программ в соответствии со степенью консолидации перелома и функционального состояния конечности. В программах используются лечебные физические упражнения, механотерапия при переломе костей, ручной массаж верхней конечности медицинский, гидрокинезотерапия при переломе костей, лечебное плавание в бассейе и эрготерапия.*

4.3. Реабилитация при патологических переломах тел позвонков

- Пациентам с патологическими переломами тел позвонков **рекомендовано** проведение медицинской реабилитации, которая назначается врачом физической и реабилитационной медицины, врачом по лечебной физкультуре, врачом по медицинской реабилитации с момента поступления в стационар и проводится специалистами мультидисциплинарной реабилитационной команды с целью профилактики гипостатических осложнений и активизацией пациента для ускорения сроков консолидации перелома, с целью улучшения качества жизни и жизнедеятельности. [171, 252 , 251].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности – 5)

Комментарии*: особенностью лечения патологических переломов тел позвонков является ранняя активизация в ортопедическом ортезе, что обеспечивает выполнение поставленной цели и задач [167].*

- **Рекомендовано** всем пациентам с патологическими переломами тел позвонков на этапах медицинской реабилитации выполнение индивидуальных программ реабилитации с назначением процедур лечебной гимнастики, массажа (общий массаж медицинский, массаж при переломе костей, массаж при заболеваниях позвоночника, массаж спины

медицинский) с целью уменьшения боли, улучшения кровообращения в области перелома, стабилизации позвоночника за счет формирования мышечного корсета и обучения правильному выполнению бытовых и рабочих нагрузок [176, 252 , 251, 318, 327].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности – 5)

Комментарии*: программы реабилитации предусматривают три периода: постельный режим с использованием физических упражнений в положениях лежа на спине, полупостельный режим с использованием упражнений в положениях лежа на спине, лежа на животе и стоя на четвереньках. Палатный режим заканчивается вертикализацией пациента в ортезе и предусматривает продолжение занятий физическими упражнениями, и обучение и тренировку в ходьбе.*

Лечебная гимнастика пациентам с патологическими переломами тел позвонков назначается с первых дней выявления перелома, выбор упражнений и их интенсивность адаптируются индивидуально, ограничиваются упражнения со сгибанием, ротацией позвоночника и кифотической позой. Упражнения выполняются в медленном темпе, регулярно и только на фоне приема анальгетиков и НПВП, исключаются упражнения, усиливающие боль [171, 176, 252, 251].

Щадящие упражнения в положении «лежа» с подушкой под голени помогают предотвратить прогрессирование деформации позвонка и уменьшить болезненную кифотическую деформацию. Со 2–3-го дня (после вертикализации) назначается лечебная физкультура при травме позвоночника, направленная на укрепление грудных и межреберных мышц. Роль ЛФК в укреплении мышц при остеопорозе убедительно показана в сравнительном исследовании [251].

Упражнения для нервно-мышечной стабилизации грудопоясничного отдела позвоночника, не требующие вертикализации (пассивные и активные упражнения с мобилизацией верхних и нижних конечностей и шейного отдела позвоночника), назначаются с первого дня выявления патологии. Лечебная физкультура снижает выраженность боли за счет повышения тонуса разгибателей и улучшения координации [177, 252]. Общие принципы ЛФК при переломах тел позвонков представлены в табл. 5.

- **Рекомендуется** пациентам с патологическими переломами тел позвонков ортопедический режим нагрузки на позвоночник, обучение которому проводит специалист по эргореабилитации (эргоспециалист) или врач по медицинской реабилитации, врач по лечебной физкультуре, врач физической и реабилитационной медицины с целью профилактики усиления нагрузки на позвоночник [176, 178, 318].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *ортопедический режим предусматривает: выполнение физических упражнений без мобилизации позвоночника, раннюю ходьбу и позднее сидение, правильную биомеханику движений при вставании, поворотах, сидении, поднятии предметов с пола, ношении, переносе тяжелых предметов, пользование туалетом и ванной, уборку квартиры.*

У пациентов с переломами тел позвонков на фоне остеопороза чрезвычайно важно выработать стереотип движений с сохранением прямой осанки, чтобы уменьшить нагрузку на позвоночник и снизить риск последующих переломов. Исключается тяжелая работа, подъем тяжести (не более 3 кг) и наклоны вперед и в стороны. Через 3 недели. и в течение последующих 3 мес. пациентам с переломами тел позвонков следует соблюдать режим интермиттирующего отдыха в горизонтальном положении»: после 2 ч пребывания в вертикальном положении необходимо 20 мин проводить в положении «лежа» [251, 252].

Боль облегчает постоянное (кроме сна) ношение корсетов [172]. Мягкие и полужесткие конструкции не вызывают атрофию мышц [171, 176], так как в этих случаях сохраняется способность выполнять ЛФК; кроме того, пациентам рекомендуется ходьба в течение не менее 1,5–2 ч в день.

Таблица 5. Общие принципы ЛФК при патологических переломах тел позвонков [177]

1. Упражнения и их интенсивность должны быть адаптированы к конкретному пациенту, чтобы избежать чрезмерной нагрузки на позвоночник и не спровоцировать новую травму
2. Упражнения должны быть направлены на растяжение мышц и укрепление группы мышц, разгибающих позвоночник; следует ограничить упражнения со сгибанием и ротацией позвоночника
3. Упражнения выполняются осторожно в медленном темпе без резких движений
4. При выполнении упражнений пациенты должны стараться выпячивать грудную клетку, глубоко дышать, выпрямлять спину и избегать кифотической позы
5. Важна регулярность упражнений (оптимально — ежедневно), так как после прекращения упражнений их положительный эффект быстро теряется.

4.4. Реабилитация при патологических переломах дистального метаэпифиза лучевой кости

- Пациентам с переломами дистального метаэпифиза лучевой кости **рекомендовано** проведение медицинской реабилитации, которая назначается врачом по медицинской реабилитации, врачом по лечебной физкультуре, врачом физической и реабилитационной медицины в ранние сроки после поступления в стационар и проводится специалистами МДРК (мультидисциплинарной реабилитационной команды) с целью ускорения сроков

консолидации перелома, профилактики контрактур суставов кисти и пальцев, для улучшения качества жизни и жизнедеятельности. [194, 276, 328].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *лечебную физкультуру для пальцев и локтевого сустава следует начинать с первых часов после фиксации перелома, конечности необходимо придать возвышенное положение. ЛФК подбирается индивидуально в зависимости от характера вмешательства и состояния пациента [194].*

- При консервативном лечении переломов проксимального отдела лучевой кости **рекомендована** амбулаторная реабилитация по программам иммобилизационного периода (2-5 недель), постиммобилизационного периода (2-4 недели после снятия иммобилизации) и восстановительного периода (1,5-2 месяца после перелома), которые назначаются врачом по медицинской реабилитации, врачом по лечебной физкультуре, врачом физической и реабилитационной медицины [276].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *иммобилизация перелома дистального метаэпифиза лучевой кости проводится гипсовой лонгетой или жестким ортезом. Реабилитация проводится дома. С целью улучшения кровообращения в руке и профилактики контрактуры в суставах в период иммобилизации назначаются физические упражнения в свободных от иммобилизации суставах. После снятия лонгеты с целью восстановления функции пальцев и кисти назначаются физические упражнения с помощью здоровой руки для всех суставов, физические упражнения в воде (гидрокинезотерапия при заболеваниях и травмах суставов), воздействие низкочастотным импульсным электростатическим полем и магнитотерапиия.*

Задачам восстановительного периода являются восстановление функции кисти и пальцев, самообслуживания и работоспособности руки в полном объеме. Программа амбулаторной реабилитации включает: активные движения во всех суставах верхней конечности, упражнения с нагрузкой для восстановления силы мышц, тренировку захватов и удержания предметов разной формы и веса, тренировку бытовых навыков и самообслуживания (эрготерапия), - ручной массаж области кисти и предплечья [276].

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

- Для персонализации дозы препаратов базисной терапии остеопороза (соединения кальция АТХ, группы А02АС или Остеогенон (ТН) в комбинации с #колекальциферолом** 10–

20 мкг в сутки или альфакальцидолом** 0,5–1,0 мкг в сутки, или кальция карбонат+колекальциферол или альфакальцидол+карбонат кальция (комбинированные препараты)),и предупреждения осложнений при лечении патологических переломов **рекомендуется** осуществлять мониторинг: исследование уровня общего кальция в крови и при необходимости исследование уровня кальция в суточной моче на протяжении всего периода лечения у врача травматолога-ортопеда [77, 86, 53, 60, 107, 267].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- При достижении консолидации патологического перелома, независимо от его локализации, для предупреждения повторных переломов рекомендуется лечение остеопороза продолжать с учетом существующих Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению остеопороза или направить под наблюдением врача -гериатра, врача-терапевта или другого специалиста, который занимается лечением остеопороза [77].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- Для оценки «ответа» на проводимую антирезорбтивную (бисфосфонаты (АТХ М05ВА) и деносумаб**) или стимулирующую костеобразование (терипаратид**) терапию остеопороза, осложненного патологическими переломами, **рекомендуется** повторно, через 3 мес. от начала этой терапии, оценить маркеры резорбции (исследование уровня дезоксипиридинолина в моче или исследование уровня бета-изомеризованного С-концевого телопептида коллагена 1 типа (CrossLaps) в крови) и костеобразования (исследование уровня N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови или исследование уровня остеокальцина в крови) [54, 58, 59, 62, 140].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *маркеры ремоделирования после травмы и в период консолидации перелома могут быть изменены разнонаправленно, что зависит от характера самого перелома, исходных особенностей нарушения ремоделирования костной ткани при остеопорозе, тем не менее их оценка при назначении препаратов, влияющих на резорбцию (бисфосфонаты (АТХ М05ВА) и деносумаб**) или костеобразование (терипаратид**), может быть полезной для пациента [140]*.

- Для лиц пожилого и старческого возраста с сохраненной автономностью **рекомендовано** с целью профилактики падений проведение групповых и индивидуальных образовательных программ под наблюдением врача-гериатра или любого другого специалиста поликлиники по месту жительства [312].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 3)

***Комментарии**: лицам пожилого и старческого возраста для профилактики падений как возможной причины повторного патологического перелома необходимо не только лечение остеопороза, но и регулярная ходьба, систематические упражнения для улучшения состояния мышц туловища и координации движений, которые пациент начал выполнять, находясь после перелома в стационаре. Эти мероприятия позволят вернуться к физической активности, которую пациент имел до перелома. Особое значение имеет организация правильного и сбалансированного питания, учитывая, что патологические переломы нередко развиваются на фоне вторичного остеопороза, причиной которого может быть сахарный диабет второго типа или патология желудочно-кишечного тракта. Профилактика повторного перелома включает и организацию безопасного быта [253, 256].*

Диспансерное наблюдение пациентов с синдромом старческой астении с высоким риском падений и повторных переломов проводит врач-гериатр в соответствии с индивидуальным планом ведения пациента, что представлено в Федеральных клинических рекомендациях по профилактике падений « Профилактика падений у лиц пожилого и старческого возраста»[256].

Пациенты с высоким риском падений без старческой астении или с преастенией наблюдаются врачом-терапевтом участковым в соответствии с действующим порядком профилактических осмотров и диспансеризации. Во время контрольных визитов оценивается эффективность проводимых мероприятий и их коррекция.

6. Организация оказания медицинской помощи

Подозрение на перелом любой локализации вследствие падения у лиц старше 50 лет является абсолютным показанием для консультации врача-травматолога-ортопеда.

При подозрении на перелом проксимального отдела бедренной кости (возникшая после падения боль, ограничение движений в суставе, невозможность нагрузки на конечность и ее вынужденное положение) являются основанием для вызова бригады скорой помощи сразу после случившегося события и экстренной госпитализации.

Бригада скорой медицинской помощи обеспечивает транспортировку пациента в соответствии с региональным планом маршрутизации в медицинское учреждение, оказывающее специализированную медицинскую помощь по профилю «травматология и ортопедия».

Пациенту с подозрением на перелом проксимального отдела бедренной кости **не может быть отказано в госпитализации**. Сплошная госпитализация, максимальная и ранняя оперативная активность, а также оптимальная организация медицинской помощи в

стационаре являются необходимыми условиями для повышения выживаемости пациентов данного профиля [254].

При отсутствии абсолютных противопоказаний оперативное вмешательство при переломе проксимального отдела бедренной кости выполняется не позднее 48 часов с момента травмы [255].

Показанием к выписке пациента с переломом проксимального отдела бедренной кости из стационара является выполнение хирургического пособия и активизация пациента в пределах палаты и возможность передвижения с опорой на «ходунки».

До заживления перелома или до формирования биологической стабилизации эндопротеза пациент с патологическим переломом на фоне остеоопороза остается под наблюдением врача-травматолога-ортопеда.

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

Наибольшее влияние на течение и исход патологического перелома оказывает адекватная репозиция, остеосинтез или эндопротезирование и своевременно назначенная базисная терапия перелома в виде препаратов кальция и колекальциферола** /альфакальцидола**. Роль этих препаратов для консолидации низкоэнергетических переломов значительно больше, чем при посттравматических переломах у здоровых лиц. Назначение препаратов патогенетической терапии остеопороза после случившегося низкоэнергетического перелома не оказывает негативного влияния на формирование костной мозоли и имеет своей целью нормализацию срока консолидации перелома и профилактику повторных переломов. Важно понимать, что назначение врачом-травматологом-ортопедом патогенетической терапии остеопороза после случившегося перелома повышает приверженность пациента к медикаментозной терапии заболевания.

Продолжительность и последовательность терапии остеопороза в амбулаторных условиях регулируется федеральными клиническими рекомендациями «Остеопороз».

Для оценки исходов лечения пациентов с переломом на уровне плечевого пояса и плеча разработаны вопросники, позволяющие оценить функциональный результат лечения.

1) **Опросник неспособности верхней конечности** (*Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand,* англ. – DASH) – разработан совместно Американской академией хирургов-ортопедов (*American Academy of Orthopaedic Surgeons*), Советом обществ по скелетно-мышечной специализации (*Council of Musculoskeletal Specialty Societies*) и Институтом труда и здоровья Канады (*Institute for Work and Health*). Относится к показателям исхода, оцениваемым пациентом (*patient-reported outcome measures*), был представлен в 1996 г. для

стандартизованной оценки влияния на функцию верхних конечностей различных травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата [295]. DASH является анкетой из 30 пунктов с вариантами ответов, представленными в виде 5-балльной шкалы Лайкерта. Баллы варьируются от 0 (отсутствие функциональных ограничений) до 100 (наиболее тяжелые функциональные ограничения). Опросник предназначен для пациентов с любыми нарушениями опорно-двигательного аппарата верхних конечностей [296]. DASH имеет два дополнительных модуля (каждый из четырех пунктов), предназначенных для спортсменов, музыкантов и работников, чья деятельность требует особой физической подготовки, а функциональные ограничения могут возникнуть только при высоких нагрузках, выходящих за рамки 30 пунктов DASH. Одобренные версии перевода DASH на 56 языков и диалектов, включая русский язык, содержатся на сайте Института труда и здоровья Канады, который является владельцем авторских прав на опросник (https://dash.iwh.on.ca/available-translations).

2) **Краткий опросник неспособности верхней конечности** (QuickDASH) является укороченной версией опросника DASH из 11 вопросов с теми же вариантами ответов [297, 298]. Как и DASH, предназначен для самооценки пациентами степени нарушения функции верхних конечностей при различных заболеваниях и травмах. QuickDASH также имеет два дополнительных модуля (каждый из четырех пунктов), предназначенных для спортсменов, музыкантов и работников, чья деятельность требует особой физической подготовки, а функциональные ограничения могут возникнуть только при высоких нагрузках, выходящих за рамки 11 пунктов QuickDASH. Дополнительные модули оцениваются отдельно. В ряде исследований сравнение опросников DASH и QuickDASH показало, что оба инструмента имеют примерно равную чувствительность, специфичность [299-303] и минимальную клинически значимую разницу значений (12-14 баллов для DASH и 12-15 баллов для QuickDASH) [304]. В систематическом обзоре 23 инструментов самооценки для пациентов с различными патологиями верхних конечностей опросник QuickDASH показал самую высокую содержательную и конструктивную валидность, надежность и чувствительность [305]. Есть сообщения об успешном применении QuickDASH у детей 8-18 лет [306, 307]. Одобренные версии перевода QuickDASH на 56 языков и диалектов, включая русский язык, содержатся на сайте Института труда и здоровья Канады, который является владельцем авторских прав (https://dash.iwh.on.ca/available-translations). Русский перевод QuickDASH в авторской версии приведен в Приложении Г2.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
Этап выявления патологического (низкоэнергетического) перелома		
1	Выполнена рентгенография в двух проекциях, в случае сомнительной визуализации при переломе проксимального отдела бедренной кости выполнена МРТ или КТ (одна область), при переломе плечевой кости выполнена КТ верхней конечности в области проксимального отдела плеча (для выявления сложных многофрагментарных переломов) или МРТ верхней конечности в области проксимального отдела плеча (для определения повреждения мягкотканных структур), при переломе тела позвонка выполнена МРТ или КТ отдела (отделов), соответствующего (соответствующих) локализации данных симптомов , при переломе лучевой кости выполнена КТ или для уточнения повреждения капсульно-связочного аппарата, сопровождающего повреждение костей, выполнена МРТ верхней конечности	Да/нет
2	Выполнена дифференциальная диагностика патологического перелома на фоне остеопороза с патологическим переломом на фоне других метаболических остеопатий или опухолей, которые могут осложняться патологическими переломами	Да/нет
3	При переломах проксимального отдела бедренной кости выполнено хирургическое лечения (остеосинтез и/или эндопротезирование тазобедренного сустава тотальное или гемиартропластика (эндопротезирование тазобедренного сустава однополюсное)) не позднее 48 часов после поступления в стационар, что минимизирует частоту тромбоэмболических, гипостатических, дыхательных и кардиальных осложнений	Да/нет
4	Выполнено пациентам, нуждающимся в проведении оперативного вмешательства для лечения патологических переломов, осложняющих течение остеопороза назначение фармакологической профилактики ВТЭО низкомолекулярными гепаринами из группы гепарина (АТХ код В01АВ), с учетом индивидуальных особенностей пациента и хирургических факторов (большая длительная операция, операция с комбинированным доступом), а также в соответствии с клинической оценкой, проводимой лечащим врачом	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
5	Выполнено исследование уровня общего кальция крови, исследование уровня ионизированного кальция крови исследование уровня , неорганического фосфора,исследование уровня креатинина (СКФ) в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови)	Да/нет
6	Назначена базисная терапия перелома на фоне остеопороза (ежедневный прием соединений кальция (A02AC) или Остеогенона (ТН), которые применяются совместно с #колекальциферолом** 10–20 мкг в сутки или альфакальцидолом** 0,5–1,0 мкг в сутки), либо назначен один из комбинированных препаратов: кальция карбонат+колекальциферол или альфакальцидол+карбонат кальция)	Да/нет
7	Пациентам с переломами проксимального отдела бедренной кости на фоне остеопороза начата медицинская реабилитация, которая назначена врачом физической и реабилитационной медицины, врачом по лечебной физкультуре, врачом по медицинской реабилитации в раннем послеоперационном периоде с целью профилактики гипостатических осложнений, расширения двигательной активности и самообслуживания	Да/нет
8	Медицинская реабилитация на стационарном этапе **проведена** всем пациентам, независимо от метода консервативного или оперативного лечения, при переломе проксимального отдела плечевой кости, переломе дистального отдела лучевой кости или переломе тела позвонка, которая назначена врачом физической и реабилитационной медицины, врачом по лечебной физкультуре, врачом по медицинской реабилитации.	Да/нет
	Этап наблюдения за консолидацией перелома	
9	Выполнено в динамике для персонализации дозы препарата исследование уровня общего кальция в крови и проведена коррекции дозы препаратов базисной терапии перелома на фоне остеопороза (соединений кальция, АТХ группы A02AC / Остеогенон (ТН), в комбинации с #колекальциферолом** 10–20 мкг в сутки или альфакальцидолом** 0,5–1,0 мкг в сутки или кальция карбонат+колекальциферол или альфакальцидол+карбонат кальция (комбинированные препараты))	Да/нет
10	При переломе проксимального отдела бедренной кости дополнительно к базисной терапии через 1–2 мес. с момента перелома назначена антирезорбтивная терапия — бисфосфонаты	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	(АТХ М05ВА) (предпочтительнее #Золедроновая кислота** 5 мг) или деносумаб** 60 мг	
11	В случае выявления признаков нарушения консолидации чрезвертельного перелома в типичный для данной локализации срок и при удовлетворительном стоянии отломков проведена коррекция доз препаратов базисной терапии и назначен Терипаратид** 20 мкг в день для стимуляции костеобразования	Да/нет
12	Выполнена повторная оценка уровнякальция в крови и кальция в моче (суточной) для коррекции дозы препаратов базисной терапии и оценка маркеров ремоделирования для назначения патогенетической терапии остеопороза (Бисфосфонаты, деносумаб,** терипаратид**) в случае, если при удовлетворительном стоянии отломков перелом плечевой кости не срастается в обычные сроки.	Да/нет
	Этап завершения лечения низкоэнергетического перелома	
13	Достигнута консолидация патологического перелома в обычные для посттравматического перелома этой локализации сроки	Да/нет
14	Пациенту назначена патогенетическая терапия для лечения , согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Остеопороз» или он направлен к специалисту, который занимается лечением остеопороза	Да/нет

Список литературы

1. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. 1995. с. 685-686
2. Hernlund E, Svedbom A., Ivergard M. et al. Osteoporosis in the Europian Union: Medical management, epidemiology and economic burden. Arch Osteoporos.2013. 8. (1-2): 136. DOI: 10.1007/s11657-013-0136-1.
3. Родионова С.С., Макаров М.А., Колондаев А.Ф. Значение минеральной плотности и показатели качества костной ткани в обеспечении её прочности при остеопорозе. Вестник травматологии и ортопедии. 2001, 2: 76-80.
4. Holzer G., von Skrbensky G, Holzer LA, Pichl W. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength. J Bone Miner Res. 2009. Mar 24(3):468-74.
5. Palvanen M, Kannus P, Niemi S, Parkkari J. Update in the epidemiology of proximal humeral fractures. Clin Orthop Relat Res. 2006. Jan; 442:87-92.
6. Huopio J, Kroger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alahava E. Risk factors for perimenopausal fractures: a prospective study. Osteoporos Int. 2000 11:219–27.
7. Lin J, Hou S-M, Hang Y-S. Locked nailing for displaced surgical neck fractures of the humerus. J Trauma.1998. 45:1051–7.
8. Astrand J, Thorngren KG, Tagil M. One fracture is enough! Experience with a prospective and consecutive osteoporosis-screening program with 239 fracture patients Acta Orthop. 2006. 77:3–8.
9. Vachtsevanos L, Hayden L, Desai AS, Dramis A. Management of proximal humerus fractures in adults. World J Orthop. 2014 Nov 18;5(5):685-93. doi: 10.5312/wjo.v5.i5.685. PMID: 25405098; PMCID: PMC4133477.
10. Chu SP, Kelsey JL, Keegan TH, et al. Risk factors for proximal humerus fracture. Am J Epidemiol. 2004. 160:360–7.
11. Olsson C, Petersson CJ. Clinical importance of comorbidity in patients with a proximal humerus fracture. Clin Orthop Relat Res. 2006 442:93–9.
12. Schwartz AV, Nevitt MC, Brown Jr BW, Delsey JL Increased falling as a risk factor for fracture among older women: the study of osteoporotic fractures. Am. J Epidemiol. 2005. 161:180–5. DOI: 10.1093/aje/kwi023.
13. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2006. Dec; 17(12):1726-33.
14. Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: a population-based study. Osteoporos Int. 2008. Aug; 19 (8):1139-45.
15. Kanis J. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Summary Report of a WHO.Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield; UK: 2007. 13-52/.
16. Singer A., Exuzides A., Spangler L. et al. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States. Mayo Clin Proc. 2015: 90 (1):53-62. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.09.011.
17. Гладкова Е. Н., Лесняк О.М., Безлюдная Н В. с соавт. Тяжелый остеопороз у мужчин в Российской Федерации (исследование ОСТЕО-РФ). Остеопороз и остеопатия. 2020; vol. 23(1):74-75.
18. Cooper C, Campion G, Melton L J 3 rd. Hip fractures in the elderly: a worldwide projection. Osteoporos Int. 1992 Nov; 2(6):285-9.
19. Gullberg B., Johnell O., Kanis J.A. Worldwide projections for hip fracture. Osteoporos. Int. 1997; 7 (5): 407-13.
20. Burge R., Dawson-Hughes B., Solomon D.H. et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. J Bone Miner Res. 2007. 22(3): 465–475. https://DOI:org/10.1359/jbmr.061113.

21. Leslie W.D., Morin S.N. Osteoporosis epidemiology 2013: implications for diagnosis, risk assessment, and treatment. Current opinion in rheumatology. 2014. 26(4):440–6. DOI:10.1302/0301-620X/94B7.28693/.
22. Лесняк О.М. Ершова О.Б., Беловыа К.Ю., Гладкова Е.Н., Синицина О.С. с соавт Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации и Российская модель FRAX.Остеопороз и остеопатии 2014, №3. 3-9.
23. Lauritzen JB, Schwarz P, Lund B, McNair P, Transbol I. Changing incidence and residual lifetime risk of common osteoporosis-related fractures. Osteoporos Int. 1993. 3:127–132.
24. Kristiansen B, Barfod G, Bredesen J, et al. Epidemiology of proximal humeral fractures. Acta Orthop Scand. 1987. 58:75–7.
25. Kannus P, PalvanenM, Niemi, S, Parkkari J, Jarvienen M, Vuori I. Increasing number and incidence of osteoporotic fractures of the proximal humerus in elderly people. BMJ.1996 313(7064):1051–2.
26. Court-Brown CM, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: a review. Injury 2006.37: 691–7. DOI: 10.1016/j.injury.2006.04.130 .
27. Кривова А.В., Тимаев Р.В., Родионова С.С. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедра в популяции города Твери. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, 2006, 2,17-20.
28. Оноприенко Г.А., Древаль А.В., Марченкова Л.А., Крюкова И.В. Ретроспективный анализ частоты и стоимости лечения переломов проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья в Московской области (1998-2002). Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, 2006,2, 10-16.
29. Sabesan VJ, Valikodath T, Childs A, Sharma VK. Economic and social impact of upper extremity fragility fractures in elderly patients. Aging Clin Exp Res. 2015; 27(4):539-46.
30. Лебедева А.К., Лесняк О.М., Галстян Р, Елисеева Л.Н., Епанов В.В. с соавт Эпидемиология переломов предплечья, плеча и голени у населения 50 лет и старше в Росссии, Армении, Молдове и Узбекистане (исследование ЭВА) Остеопороз и остеопатии 2016, №2. 16 с.
31. Freedman KB, Kaplan FS, Bilker WB, Strom BL, Lowe RA. Treatment of osteoporosis: are physicians missing an opportunity? J Bone Joint Surg Am. 2000. 82 A: 1063– 1070.
32. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Gao Y, Sawka AM, Goltzman D, Tenenhouse A, Pickard L, Olszynski WP, Davison KS, Kaiser S, Josse RG, Kreiger N, Hanley DA, Prior JC, Brown JP, Anastassiades T, Adachi JD; CaMos Research Group. The osteoporosis care gap in men with fragility fractures: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. Osteoporos Int. 2008 Apr;19(4):581-7. doi: 10.1007/s00198-007-0483-0. Epub 2007 Oct 9. PMID: 17924051; PMCID: PMC5104547.
33. Foroohar A, Tosti R, Richmond JM, Gaughan JP, Ilyas AM. Classification and treatment of proximal humerus fractures: inter-observer reliability and agreement across imaging modalities and experience J Orthop. Surg. Res 2011. 6:38. DOI: 10.1186/1749-799X-6-38
34. Young TB, Wallace WA. Conservative treatment of fractures and fracture-dislocations of the upper end of the humerus. J Bone Joint Surg Br.1985. 67 B: 373–7.
35. Мюллер М.Е., Альговер М., Шнайдер Р., Виллингер Х.// Руководство по внутреннему остеосинтезу. Springer-Verlag. – 1996., - 750 с.
36. Neer II CS. Displaced proximal humeral fractures. I. Classification and evaluation. J Bone Joint Surg Am 1970.52:1077–89.
37. De Franco MJ, Brems JJ, Williams Jr GR, Iannotti JP. Evaluation and management of valgus impacted four-part proximal humerus fractures. Clin Orthop Relat Res. 2006 442:109–14.
38. Khatib O, Onyekwelu I, Zuckerman JD. The incidence of proximal humeral fractures in New York State from 1990 through 2010 with an emphasis on operative management in patients aged 65 years or older. J Shoulder Elbow Surg. 2014., 23 (9):1356-62.
39. Genant H, Wu C, van Kuijk C, Nevitt M. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res. 2009;8(9):1137-1148.

40. American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS). American Academy of Orthopedic Surgeons clinical practice guideline on: the treatment of distal radius fractures. J Bone Joint Surg. Am. 2011. Apr 20:93(8):775-8. DOI: 10.2106/JBJS.938ebo.
41. Ralph Hertel. Fractures of the proximal humerus in osteoporotic bone. Osteoporos Int. 2005. 16: S65–S72DOI 10.1007/s00198-004-1714-2.
42. Green A., Norris T. Proximal humerus fractures and fracture dislocations. In: Browner B, Jupiter J, Levine A, Trafton P, editors. Skeletal trauma: basic science, management and reconstruction. 3. Philadelphia: Saunders; 2003. pp. 1532–1624.
43. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin. Endocrinol. Metab. 2012. 97 (6):1802–1822. DOI: 10.1210/jc.2011-3045.
44. Cosman F, de Beur S, Le Boff M, de Beur SJ, Tanner B Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359-81.
45. Schousboe J, Ensrud K, Nyman J, Kane R, Melton L. Potential cost-effective use of spine radiographs to detect vertebral deformity and select osteopenia post-menopausal women for amino-bisphosphonate therapy. Osteoporosis International. 2005: 16 (12):1883-1893.
46. Jimenez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP, Freeman KT, Ghilardi JR, Kuskowski MA, Mantyh PW. The effect of aging on the density of the sensory nerve fiber innervation of bone and acute skeletal pain. Neurobiol Aging. 2010. 33: 921–932.
47. Wu SS, Lachmann E, Nagler W. Current medical, rehabilitation, and surgical management of vertebral compression fractures. J Womens Health (Larchmt) 2003. 12(1):17–26. Sinaki M, Pfeifer M, Preisinger E, et al. The role of exercise in the treatment of osteoporosis. Curr Osteoporos Rep. 2010. 8(3):138–144.
48. Gasik R, Styczy ski T. Specifics of pharmacological treatment of back pains in people of old age. Polski Merkuliusz Lekarski. 2006. (124):394–397
49. Bianchi M, Orsini M, Saraifoger S. et.al. Quality of life in post-menopausal osteoporosis. Health Qua! Life Outcome. 2005; 3-78. DOI: 10.1186/1477-7525-3-78.
50. Francis RM, Aspray TJ, Hide G, et al. Back pain in osteoporotic vertebral fractures Osteoporos Int. 2008. 19: 895–903. DOI: 10.1007/s00198-007-0530-x.
51. Родионова С.С., Хакимов У. Р. Безопасность долгосрочного использования альфакальцидола при первичных формах системного остеопороза у мужчин. Клиническая геронтология. 2016. 5: 26-33.
52. O Sahota , M K Mundey, P San, et al The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis.2004;35(1):312-9.
53. Johansson H, Oden A, Kanis JA, McCloskey EV, Morris HA, Cooper C, Vasikaran (2014) A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. Calcif Tissue Int 94:560–567.
54. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87: 4431-4437 41.
55. Garnero P., Sornay-Rendu E., Claustrat B., et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. J Bone Miner. Res. 2000. 15(8):1526–1536. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.8.1526.
56. Родионова С.С., Буклемишев Ю.В. Эффективность золедроновой кислоты у пациентов с системным остеопорозом и проблема «неответчиков» на лечение. Вестник травматологии и ортопедии. 2015. №4. 39-43.
57. Glendenninga P., Chubba P., Vasikarana S. Clinical utility of bone turnover markers in the management of common metabolic bone diseases in adults. Clinica Chimica Acta 481 (2018) 161–170.DOI.org/10.1016/jcca2018.03.009.
58. 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.
59. Ермакова И.П., Пронченко И.А., Бузулина В.П, Родионова С.С., Оганов В.С. Диагностическая значимость биохимических маркеров резорбции и формирования костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Остеопороз и остеопатии 1998. 2.10-12.
60. Wei Zhang, Guo-Ji Yang, Shi-Xian Wu, Dong-Qing Li, Ying-Bo Xu, et.al. The guiding role of bone metabolismtest in osteoporosis treatment (Review Article) J Clin Exp Immunol 2018;7(2):40-49.
61. Am Mohamed Y, Haifa H, Datel O, et al. The role of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of osteoporosis and predicting fracture risk. Tunis Med 2014; 92: 304-310.
62. Burch J., Rice S., Yang H., et al. 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. 18 (11): 1-180. DOI: 10.3310/hta18110.
63. Spinnato P, Bazzocchi A, Facchini G et al. Vertebral Fractures of Unknown Origin: Role of Computed Tomography-Guided Biopsy. Int J Spine Surg. 2018 Dec 21;12(6):673-679.
64. Ivata T, Nozawa S, Dohjima T, Yamamoto T et. al. The value of TI–weighted coronal MRT scans in diagnosing occult fracture of the hip. 2012. 94(7): 969-973.
65. Lobo MJ, Levine WN. Classification and closed treatment of proximal humerus fractures. In: Wirth MA, editor. Proximal humerus fractures. Chicago: American Academy of Orthopaedic Surgeons 2005. 1–13. DOI 10.1007/978-3-319-08951-5.
66. Hartsock LA, Estes WJ, Murray CA, Friedman RJ. Shoulder hemiarthroplasty for proximal humeral fractures. Orthop. Clin/ North Am 1998. 29 (3): 467–75.
67. Jurik AG, Albrechtsen J. The use of computed tomography with two- and threedimensional reconstructions in the diagnosis of three- and fourpare fractures of the proximal humerus. Clin Radiol 1994 49: 800–4.
68. Bohsali KI, Wirth MA Fractures of the proximal humerus. The shoulder. 4 th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2009. 295–332.
69. 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.
70. Kazawa N. T2WI MRI and MRI-MDCT correlations of the osteoporotic vertebral compressive fractures. European Journal of Radiology. 2012. 81(7):1630-1636.
71. Lafontaine M, Hardy D, Delince P. Stability assessment of distal radius fractures. Injury. 1989. Jul. 20(4): 208-10.
72. Arora S, Grover SB, Batra S, Sharma VK. Comparative evaluation of postreduction intra-articular distal radial fractures by radiographs and multidetector computed tomography. Journal of Bone and Joint Surgery - Series A 2010;92(15):2523-2532.
73. Cortet B, Dennison E, Diez-Perez A, Locquet M, Muratore M, Nogués X, Ovejero Crespo D, Quarta E, Brandi ML. Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) for the diagnosis of osteoporosis in a European multicenter clinical context. Bone. 2021; 143: 115786. doi: 10.1016/j.bone.2020.115786).
74. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST et.al. Postmenopausal Osteoporosis Guidelines, Endocr Pract. 2020;26(Suppl 1) 46 p.
75. Клинические рекомендации Остеопороз. 87. 2021.
76. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry Copyright ISCD. October 2007.
77. Lems W F Dreinhöfer, K E Bischoff-Ferrari H, Blauth M, et, al EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and

prevention of subsequent fractures ARD Online First, published on December 22, 2016 as 10.1136/annrheumdis-2016-210289.
78. Родионова С.С., Нуждин В.И., Морорзов А.К, Клюшничненко с соавт. Остеопороз как фактор риска асептической нестабильности при эндопрпотезировании тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова.2007 №2 апрель-июнь. 35-40.
79. Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Солод Э.И. Комбинированное лечение переломов шейки бедренной кости на фоне остеопороза. РМЖ. 2004; 24:1388.
80. Viprey M., Caillet P., Canat G. et al. Relate Low Osteoporosis Treatment Initiation Rate in Women after Distal Forearm or Proximal Humerus Fracture: A Healthcare Database Nested Cohort Study. PLoS One. 2015; 10 (12):e 0143842.
81. Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Соколов В.А. Марков С.А. Сергеев С.В. Результаты использования препарата Остеогенон у пациентов с различной патологией опорно-двигательного аппарата Остеопороз и остеопатии. -1999. -№43-46
82. Гюльназарова С.В., Кузнецова О.А. Оссеин-гидроксиапатитный комплекс в лечении больных с пседоартрозами бедра и костей голени, осложненными системным остеопорозом // Вестн. травматологии и ортопедии им.Н.Н.Приорова. – 2006. – № 2. – С.21-24.
83. Kyvernitakis I, Kostev K, Kurth A, Albert US, Hadji P. Differences in persistency with teriparatide in patients with osteoporosis according to -gender and health care provider. Osteoporos Int. 2014; 25. (12):2721-8.
84. The DIPART Group. Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture prevention in US and Europe. BMJ. 2010; 340: b546
85. Yao H, Zhang W, Xu W, Liu K, Xu Y. A new method to predict the outcome of the volar locked plate treatment for distal radius fracture. BMC Musculoskelet Disord. 2019 Nov 13;20(1):538.
86. Nuti R., Bianchi G., Brandi M.L., et al. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. Rheumatol. Int. 2006 Mar;26 (5):445-53. DOI: 10.1007/s00296-005-0073-4 89.
87. Оглоблин Н.А., Спиричев В.Б., Батурин А.К. О потреблении населением России кальция с пищей. Вопросы питания. -М.-2005. 5: 14-17.
88. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Wätjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. Calcif Tissue Int. 2004 Sep;75(3):183-8. doi: 10.1007/s00223-004-0167-0. PMID: 15386160.
89. Petrella RJ, Jones TJ. Do patients receive recommended treatment of osteoporosis following hip fracture in primary care? BMC Fam Pract. 2006 May 9;7:31. doi: 10.1186/1471-2296-7-31. PMID: 16684358; PMCID: PMC1524774.
90. Varenna M., Binelli L., Casari S., et al. Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women. Am J Clin. Nutr. 2007. Sep; 86(3):639-44.
91. Heaney R.P. Quantifying human calcium absorption using pharmacokinetic methods. J Nutr. 2003. 133. (4):1224-6.
92. Buclin T., Jacquet A.F., Burckhardt P. Intestinal absorption of calcium gluconate and oseine-mineral complex: an evaluation by conventional analyses. Schweiz Med. Wochenschrift. 1986; 116 (50):1780-3.
93. Fernandez-Pareja A, Hernandez-Blanco E, Perez-Maceda J, et al. Prevention of osteoporosis, four-year follow-up of a cohort of postmenopausal women treated with an osseinhydroxyapatite compound. Clin. Drug Invest 2007;27(4):227-32. doi: 10.2165/00044011-200727040-00001. PMID: 17358094

94. Castelo-Branco C., et al. Efficacy of ossein-hydroxyapatit complex compared with calcium carbonate to prevent bone loss: a meta-analysis. Menopause: J. N. Am. Menopause Soc. 2009; 5: 84-991
95. Annefeld M., Caviezel R., Schacht E., Schicketanz K.H. The influence of osseinhydroxyapatite compound ('Ossopan') on the healing of a bone defect. Curr. Med. Res. Opin. 1986. 10 (4): 241-50. DOI: 10.1185/03007998609110445
96. Ciria-Recasens M, Blanch-Rubió J, Coll-Batet M et. al. Comparison of the effects of ossein-hydroxyapatite complex and calcium carbonate on bone metabolism in women with senile osteoporosis: a randomized, open-label, parallel group, controlled, prospective study. Clin Drug Investig. 2011; 31(12):817-24. DOI: 10.2165/11592930-000000000-00000
97. Prentice R.L., Pettinger M.B., Jackson R.D., et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. Osteoporosis Int. 2013 Feb; 24(2):567-80. DOI: 10.1007/s00198-012-2224-2
98. Michaëlsson K., Melhus H., Warensjo Lemming E., et al. Long-term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. BMJ. 2013; 346:f228. DOI: 10.1136/bmj.f228.
99. Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. Dermatoendocrinol. 2013; 5(1):51-108. DOI: 10.4161/derm.24494
100. Lau K.H., Baylink D.J. Vitamin D therapy of osteoporosis: plain vitamin D therapy versus active vitamin D analog (D-hormone) therapy. Calcif. Tissue Int. 1999 Oct; 65(4):295-306.
101. Родионова С.С. Еловой-Вронский А.А. Бернакевич А.И. альфакальцидол или колекальциферол в комбинации с ибандроновой кислотой при лечении постменопаузального системного остеопороза. Жур. Остеопороз и остеопатии 2014 №12124
102. Francis RM. Is there a differential response to alfacalcidol and vitamin D in the treatment of osteoporosis? Calciff Tissue Int.1997; 60 (1).111-4.
103. Yamato H, Okazaki R, Ishii T, et al. Effect of 24R, 25-dihydroxyvitamin D3 on the formation and function of osteoclastic cells. Calcif Tissue Int 1993; 52:255-260.
104. Rix M., Eskildsen P., Olgaard K. Effect of 18 months of treatment with alfacalcidol on bone in patients with mild to moderate chronic renal failure. Nephrol. Dial Transplant. 2004. 19: 870-6.
105. Sakhaee K., Maalouf N., Kumar R. et al. Nephrolithiasis-associated bone disease: Pathogenesis and treatment options. Kidney Int. 2011; 79(4): 393-403.
106. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. Медицинское информационное агентство. Москва. 2002. с. 409.
107. Родионова С.С. с соавт. Способ профилактики потери костной ткани вокруг имплантантов при эндопротезировании. Патент РФ на изобретение №2176519 от 10.12.01.
108. Hallan G., Lie S.A., Havelin L.I. High wear rates and extensive osteolysis in 3 types of uncemented total hip arthroplasty: a review of the PCA, the Harris Galante and the Profile/TriLock Plus arthroplasties with a minimum of 12 years median follow-up in 96 hips. Acta Orthop. 2006. Aug. 77(4): 575-584. DOI: 10.1080/17453670610012638
109. Colon-Emeric C., Nordsletten L., Olson S., et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing. Osteoporos. Int. 2011; 22(8):2329-36
110. Kendler D., Roux C., Benhamou C, Brown J et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. J Bone Miner Res. 2010; 25(1):72-81.
111. Mandema J.W., Zheng J., Libanati C. et al. Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: a doseresponse-based meta-analysis. J Clin. Endoc. Meta. 2014; 99(10):3746-55.

112. Poole KE1, Treece GM, Gee AH, et al. Denosumab rapidly increases cortical bone in key locations of the femur: a 3D bone mapping study in women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2015; 30(1):46-54.
113. Zebaze R, Libanati C, McClung MR, et al. Denosumab reduces cortical porosity of the proximal femoral shaft in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2016; 31(10): 1827-1834.
114. Nishioka T. Yagi S, Mitsuhashi T et.al. Alendronate inhibits periprosthetic bone loss around uncemented femoral components. J Bone Miner. Metab. 2007. 25:179–183.
115. Родионова С.С.Тургунбаев Т.Н. Применение алендроната в послеоперационном периоде для профилактики асептической нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. 2009. №3 36-44
116. Kim S.C., Gimeno G.S., Kim M.S. et al. Use of osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture: a crossnational study. Am. J Med. 2015; 128(5):519-26e1.
117. 117. Solomon D.H., Johnston S.S., Boytsov N.N. et al. Osteoporosis medication use after hip fracture in U.S. patients between 2002 and 2011.J Bone Miner Res. 2014;29:1929-1937.
118. Bhadata S., Sridhar S., Muthukrishnan J. et al. Predictors of atypical femoral fractures during longterm bisphosphonate therapy: a case series (review of literature). J.Med. Res. 2014; 140 (1): 46-54.
119. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD001155. doi: 10.1002/14651858.CD001155.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2025 Jan 27;1:CD001155. doi: 10.1002/14651858.CD001155.pub3. PMID: 18253985.
120. Gedmintas L., Solomon D.H., Kim S.C. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. J Bone Miner Res. 2013; 28 (8): 1729-37.
121. Dixon W.G., Solomon D.H. Bisphosphonates and esophageal cancer—a pathway through the confusion. Nat Rev Rheumatol. 2011; 7 (6): 369-72.
122. Grbic J.T., Landesberg R., Lin S.Q. et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. J Am Dent Assoc. 2008. 139. 1:32–40.
123. Imaz I., Zegarra P., González-Enríquez J., et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. Osteoporosis Int. 2010; 21(11):1943-51.
124. Schilcher J., Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. Acta Orthop. 2009; 80 (4): 413-5.
125. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid and clinical fracture and mortality after hip fracture. N Engl. J Med. 2007; 357(18):1799-809.
126. Cosman F., Cauley J., and Eastell R. et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? J. Clin. Endocrinol & Metabol. 2014; 99 (12):4546-54.
127. Amanat N., McDonald M., Godfrey C. et al. Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. J Bone Miner. Res. 2007; 22(6):867–76.
128. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007; 356(18):1809-22.
129. Adami S, Libanati C., Boonen S. et al. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture healing: results from the FREEDOM trial. J Bone Joint Surg. Am. 2012; 94 (23):2113-9.
130. Choi NK, Solomon DH, Tsacogianis TN, et al. Comparative safety and effectiveness of Denosumab versus Zoledronic acid in patients with osteoporosis: A cohort study. J Bone Miner Res. 2017 Mar; 32(3):611-617. Doi: 10.1002/jbmr.3019.
131. Reid I.R. Denosumab after 8 years. Osteoporos Int. 2015 Dec;26(12):2759-61.

132. Massart F., Brandi M. Genetics of the bone response to bisphosphonate treatments. Clin. Cases Miner. Bone Metab. 2009, 6 (1)50-54.
133. Oteo-Álvaro Á. Matas J.A., Alonso-Farto J.C. Teriparatide (rh [1-34] PTH) improved osteointegration of a hemiarthroplasty with signs of aseptic loosening. Orthopedics. 2011; 34 (9): e574-7.
134. Huang T.W., Chuang P.Y., Lin S.J. et al. Teriparatide Improves Fracture Healing and Early Functional Recovery in Treatment of Osteoporotic Intertrochanteric Fractures. Medicine (Baltimore). 2016; 95(19):e3626.
135. Huang T.W., Yang T.Y., Huang K.C., et al. Effect of Teriparatide on Unstable Pertrochanteric Fractures. Biomed. Res. Inter. 2015 (2015): 568390.
136. Gagnon C., Li V., Ebeling P.R. Osteoporosis in men: its pathophysiology and the role of teriparatide in its treatment. Clin Interv Aging. 2008. Dec; 3(4): 635–645.
137. Bhandari M., Jin L., See K., et al. Does Teriparatide Improve Femoral Neck Fracture Healing: Results From A Randomized Placebo-controlled Trial. Clin Orthop Relat Res. 2016; 474(5):1234-44.
138. Aspenberg P., Malouf J., Tarantino U, Carcia-Hernandez P et. al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on Recovery After Pertrochanteric Hip Fracture Results of a Randomized, Active-Controlled, Double -Blind Clinical Trial at 26 Weeks. J Bone Joint Surg Am. 2016; 98:1868-78.
139. Eriksen E.F., Keaveny T.M., Gallagher E.R., et al. Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis. Bone. 2014t; 67:246-56.
140. Ivaska K.K., Gerdhem P., Akesson K., Garnero P., and Obrant K.J. Effect of fracture on bone turnover markers: a longitudinal study-comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women. J Bone Miner Res. 2007; 22-8:1155–64.
141. Tidermark J, Ponzer S, Carlsson P, Soderqvist A, Brismar K, et al. Effects of proteinrich supplementation and nandrolone in lean elderly women with femoral neck fractures. Clin. Nutr. 2004; 23:587–596.
142. Avenell A, Handoll H. Nutritional supplementation for hip fracture after care in older people. Cochrane Database Syst. Rev. 2006 Oct 18;(4):CD001880.
143. Leonardsson O, Rolfson O, Hommel A, Garellick G, Åkesson K, Rogmark C. PatientReported Outcome After Displaced Femoral Neck Fracture. J Bone Joint Surg Am. 2013 Sep 18; 95(18):1693-9.
144. Misra A, Kapur R, Maffulli N. Complex proximal humeral fractures in adults: a systematic review of management. Injury. 2001. 32:363–72.
145. Handoll H, Gibson J, Madhok R. Interventions for treating proximal humeral fractures in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD000434.
146. Lanting B, MacDermid J, Drosdowech D, Faber KJ. Proximal humeral fractures: a systematic review of treatment modalities. J Shoulder Elbow Surg.. 2008; 17(1):42-54.
147. Schmidt A. Proximal humeral fractures and shoulder dislocations. // Stannard JP, Schmidt AH, Kregor PJ, (eds.) Surgical Treatment of Orthopaedic Trauma. New York: Thieme 2007. 238–62.
148. Rasmussen S, Hvass I, Dalsgaard J. et al. Displaced proximal humeral fractures: results of conservative treatment. Injury. 1992. 23:41–3.
149. Canale S. Terry, Campbell's James. Beaty Operative Orthopaedics Elsevier Health Sciences. 2012 .28-40
150. Neviaser RJ, Resch H, Neviaser AS, Crosby LA Proximal humeral fractures. Instr Course Lect. 2015 64: 203-14.
151. Antti P Launonen , Vesa Lepola, Tapio Flinkkilä, Niko Strandberg, et.al Conservative treatment, plate fixation, or prosthesis for proximal humeral fracture. A prospective randomized study. 2012. BMC Musculoskeletal Disorders. 2012,13(1):167
152. Iannotti JP, Ramsey ML, Williams GR, et al. Nonprosthetic management of proximal humerus fractures. Instr Course Lect. 2004; 53:403-16.

153. Jaberg H, Warner JJ, Jakob RP. Percutaneous stabilization of unstable fractures of the humerus. J Bone Joint Surg. Am. 1992 74:508–15.
154. Koval KF, Gallagher MA, Marsicano JG, Cuomo F, McShinawy A, Zuckerman JD. Functional outcome after minimally displaced fractures of the proximal part of the humerus. J Bone Joint Surg Am. 1997 Feb79 (2):203-7.
155. P, Larsen TK. Functional results following fractures of the proximal humerus. A controlled clinical study comparing two periods of immobilization Arch Orthop. Trauma Surg. 1989. 108 (6): 339–41.
156. Kleinlugtenbelt YV1, Bhandari M. Cochrane in CORR (®): interventions for treating proximal humeral fractures in adults (Review). Clin. Orthop. Relat. Res. 2015; 473(9): 2750-2756
157. Palvanen M, Kannus P, Parkkari J, et al. The injury mechanisms of osteoporotic upper extremity fractures among older adults: a controlled study of 287 consecutive patients and their 108 controls. Osteoporos. Int. 2000. 11(10):822-31.
158. Leyshon RL. Closed treatment of fractures of the proximal humerus. Acta Orthop. Scand. 1984 55 (1):48–51.
159. Clifford PC. Fractures of the neck of the humerus: a review of the late results. Injury. 1980;12 (2):91-5.
160. Hodgson S. Proximal humerus fracture rehabilitation. Clin. Orthop. Relat Res. 2006; 442: 131-8.
161. Beks RB, Ochen Y, Frima H, et al. Operative versus nonoperative treatment of proximal humeral fractures: a systematic review, meta-analysis, and comparison of observational studies and randomized controlled trials. J Shoulder Elbow Surg. 2018; 27(8):1526-1534.
162. Rommens P.M, Heyvaert G. Conservative treatment of subcapital humerus fractures Unfallchirurgie. 1993. 19 (2): 114–118.
163. Xu-cheng Yang, Zhen-han Deng, Ting Wen et al. Network meta-analysis of pharmacological agents for osteoporosis treatment and fracture prevention. Cell Physiol Biochem 2016; 40: 781-795.
164. Shenghan Lou, Houchen Lv, Guoqi Wang. et.al. The Effect of Teriparatide on fracture healing of osteoporotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials BioMed Res. Int. 2016; 2016: 6040379.
165. Solomon D., Hochberg, Mogun H, Schneeweiss. The relation between bisphosphonate use and non-union of fractures of the humerus in older adults. Osteoporosis Int. 2009; 20(6): 895–901.
166. Jang HD, Kim EH, Lee JC, et al. Management of osteoporotic vertebral fracture: review Update 2022. Asian Spine J. 2022;16(6):934-946.
167. Park Y, Kim H, Prevention and treatment of multiple osteoporotic compression fractures. Asian Spine J. 2014; 8(3): 382-90.
168. Alimy AR, Anastasilakis AD, Carey JJ, D'Oronzo S, Naciu AM, Paccou J, Yavropoulou MP, Lems WF, Rolvien T. Conservative Treatments in the Management of Acute Painful Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. JAMA Netw Open. 2024 Sep 3;7(9): e2432041. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.32041. PMID: 39240564; PMCID: PMC11380106.
169. Barker K. L., Javaid M. K Newman M., Minns Lowe C. et.al. Physiotherapy rehabilitation for osteoporotic vertebral fracture (PROVE): study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2014; 15:22.
170. Pioli G, Bendini C, Pignedoli P, et al. Orthogeriatric co-management - managing frailty as well as fragility. Injury. 2018; 49 (8): 1398-1402.
171. Kaijser Alin C, Uzunel E, Grahn Kronhed AC, et al. Effect of treatment on back pain and back extensor strength with a spinal orthosis in older women with osteoporosis: a randomized controlled trial. Arch Osteoporos. 2019; 14(1): 5.

172. Vellucci R, Mediati RD, Ballerini G. Use of opioids for treatment of osteoporotic pain. Clin Cases Miner Bone MetaVb. 2014. 11 (3):173–176.
173. Huang LQ, He HC, He CQ, et al. Clinical update of pulsed electromagnetic fields on osteoporosis. Chin Med J (Engl) 2008; 121 (20): 2095–2099.
174. Aloumanis K., Mavroudis K. The “depressive” face of osteoporosis and the “osteoporotic” face of depression. Hormones. 2013; 12(3): 350-362
175. Kweh BTS, Lee HQ, Tan T, et al. The role of spinal orthoses in osteoporotic vertebral fractures of the elderly population (age 60 years or older): systematic review. Global Spine J. 2021; 11(6): 975-987.
176. Çergel Y, Topuz O, Alkan H, et al. The effects of short-term back extensor strength training in postmenopausal osteoporotic women with vertebral fractures: comparison of supervised and home exercise program. Arch Osteoporos. 2019; 14(1): 82.
177. Sran MM, Khan KM. Physiotherapy and osteoporosis: practice behaviors and clinicians' perceptions--a survey. Man Ther. 2005; 10(1): 21-7. Heyde CE, Roth A, Putzier M. Osteoporotische Wirbelkörperfrakturen [Osteoporotic vertebral body fractures]. Orthopadie (Heidelb). 2023; 52(10): 808-817.
178. Evstigneeva L, Lesnyak O, Bultink IE, Lems WF, Kozhemyakina E, Negodaeva E, Guselnikova G, Belkin A. Effect of twelve-month physical exercise program on patients with osteoporotic vertebral fractures: a randomized, controlled trial. Osteoporos Int. 2016 Aug;27(8):2515-24. doi: 10.1007/s00198-016-3560-4. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26984569.
179. Ringe JD, Schacht E Improving the outcome of established therapies for osteoporosis by adding the active D-hormone analog alfacalcidol. Rheumatol Int 2007.28(2):103–111
180. Gaál J, Bender T, Varga J et al. Overcoming resistance to bisphosphonates through the administration of alfacalcidol: results of a 1-year, open follow-up study. Rheumatol Int. 2009. 30 (1):25-31.
181. Zhou J, Ma X, Wang T, et al. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. Osteoporos Int. 2016. 27 (11):3289-3300.
182. Ma Z, Li Y, Zhou M, et al. Predictors of ibandronate efficacy for the management of osteoporosis: a meta-regression analysis. PLoS One. 2016; 11(3): e0150203.
183. Broadwell A., Chines A., Ebeling P.R. et al. Denosumab safety and efficacy among participants in the FREEDOM extension study wich mild to moderate chronic kidney disease. J. Clinic. Endoc Metab. 2021; 106 (2): 397-409.
184. Kendler DL, Chines A, Brandi ML, Papapoulos S, Lewiecki EM, Reginster JY, Muñoz Torres M, Wang A, Bone HG. The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):71-78. doi: 10.1007/s00198-018-4687-2. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30244369; PMCID: PMC6331737
185. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Collaborators. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl. J Med. 2009; 361(8):745-55.
186. Nakamura T., Matsumoto T., Sugimoto T, et.al. Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). J Clin Endocrinol. Metab. 2014; 99(7):2599-607.
187. M. Nishida, S. Kamekura, I. Nakada et al. Does early administration of denosumab delay bone healing after intertrochanteric femoral fractures? Journal of Orthopaedic Science 30 (2025) 142e146.
188. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et. Al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone miniral density in postmenopausal women with osteoporosis. N. Engl. J Med. 2001; 344 (19): 1434-41.

189. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. J Bone Miner Res. 2003; 18 (11): 1932-41.
190. Ross PR, Chung KC. Instability in the Setting of Distal Radius Fractures: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. Hand Clin. 2020 Nov;36(4):417-427.
191. Yao H, Zhang W, Xu W, Liu K, Xu Y. A new method to predict the outcome of the volar locked plate treatment for distal radius fracture. BMC Musculoskelet Disord. 2019 Nov 13;20(1):538
192. Ju JH, Jin G., Li G X., et al. Comparison of treatment outcomes between nonsurgical and surgical treatment of distal radius fracture in elderly: a systematic review and meta-analysis. Langenbecks Arch. Surg. 2015; 400 (7):767-79.
193. Chaudhry H, Kleinlugtenbelt Y.V., Mundi R. Are volar locking plates superior to percutaneous k-wires for distal radius fractures? A Meta-analysis. Clin. Orthop. Relat. Res. 2015; 473: 3017–3027.
194. Bartl C, Stengel D, Gülke J, Gebhard F. Clinical results following conservative and surgical treatment of osteoporotic distal radius fractures in the elderly: Overview of best available evidence. Unfalichrung. 2016; 119 (9):723-31.
195. Arora R, Lutz M, Deml C, Krappinger D, Haug L, Gabl M. A prospective randomized trial comparing nonoperative treatment with volar locking plate fixation for displaced and unstable distal radial fractures in patients sixty-five years of age and older. J Bone Joint Surg Amer. 2011; 93 (23):2146-2153.
196. Aspenberg P, Genant H., Johansson T. et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. J Bone Miner Res. 2010; 25 (2):404-14.
197. Родионова С.С. Хакимов У.Р Обоснование использования альфакальцидола в комбинации с БФ при постменопаузальной и сенильной формах системного остеопороза. Фарматека. 2016; Спец. вып. «Остеопороз»: 35-40.
198. Гладкова Е.Н. Ходырев Е.Н. Лесняк О.М. Анализ состояния оказания медицинской помощи и исходов у больных с переломами проксимального отдела бедра. Остеопороз и остеопатия. 2011. 3: 7-10.
199. Загородний Н.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. Основы и практика. Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 2012. 91-92.
200. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Дегтярев А.А., Ганерт О.А с соавт. Анализ летальности у пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости Остеопороз и остеопатии. 2015. 3: 3-8.
201. Griffiths R, Alper J Beckingsale A., et. al. Management of proximal femoral fractures. 2011: Associational Anesthetists of Great Britain and Ireland. Anesthesia. 2012; 67(1):85-98.
202. Friedman SM, Mendelson DA, Bingham KW, Kates SL. Impact of a comanaged Geriatric Fracture Center on short-term hip fracture outcomes. Arch. Intern. Med. 2009; 1 (18):1712-7.
203. Friedman SM, Mendelson DA, Kates SL, McCann RM. Geriatric co-management of proximal femur fractures: total quality management and protocol-driven care result in better outcomes for a frail patient population. J Am. Geriatric Soc. 2008; 56 (7): 1349-56.
204. Ferr F., Minvill V. Preoperative management to reduce morbidity and mortality of hip fracture. Ann. Fr. Anesth. Reanim. 2011; 30 (10): e45-8.
205. Simunovic N, Devereaux PJ, Sprague S, et al. Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2010; 182 (15): 1609-16.
206. Silverman SL, Kupperman ES, Bukata SV, Members of IOF Fracture Working Group Fracture healing: a consensus report from the International Osteoporosis FoundationFracture Working Group. Osteoporos Int. 2016; 27: 2197–2206
207. Baroni M, Serra R, Boccardi V, et al. The orthogeriatric comanagement improves clinical outcomes of hip fracture in older adults. Osteoporos Int. 2019; 30(4): 907-916.

208. Gdalevich M, Cohen D et al, Morbidity and mortality after hip fracture: the impact of operative delay, Arch Orthop. Trauma Surg. 2004; 124(5): 334-40.
209. Raaymakers E. The non-operative treatment of impacted femoral neck fractures. Injury. 2002; 33 (Supp l 3): 8-14.
210. Oakey JW, Stover MD, Summers HD, et al. Does screw configuration affect subtrochanteric fracture after femoral neck fixation? Clin. Orthop. Relat. Res. 2006. 443: 302-306.
211. Han S.K., Song H.S.,Kim R. Kang S.H. Clinical results of treatment of garden type 1 and 2 femoral neck fractures in patients over 70-year old. Eur. J. Trauma Emerg. Surg. 2016; 42: 191–196
212. Lutnick E, Kang J, Freccero DM. Surgical treatment of femoral neck fractures: a brief review. Geriatrics (Basel). 2020; 5(2): 22.
213. Солод Э.И., Лазарев А.Ф., Николаев А.В. Политензофасцикулярный остеосинтез при переломах шейки бедренной кости у больных пожилого и старческого возраста. Вестн. травматол. ортопед. им. Н.Н. Приорова. 1999; 6 (1): 21–26.
214. Majernícek M., Dung P., Kolman J. et al. Osteosynthesis of intracapsular femoral neck fractures by dynamic hip screw (DHS) fixation. Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2009; 76(4):319-25.
215. Baker RP, Squires B, Gargan MF, Bannister GC. Total hip arthroplasty and hemiarthroplasty in mobile, independent patients with a displaced intracapsular fracture of the femoral neck: a randomized, controlled trial. J Bone Joint Surg. Am. 2006. 88. (12): 2583-2589.
216. Lee KB, Howe TS, Chang HC. Cancellous screw fixation for femoral neck fractures: one hundred and sixteen patients. Ann. Acad. Med. Singapore. 2004. 33 (2):248-251.
217. Blomfeldt R, Tornkvist H, Eriksson K, et al. A randomised controlled trial comparing bipolar hemiarthroplasty with total hip replacement for displaced intracapsular fractures of the femoral neck in elderly patients. J Bone Joint Surg. Br. 2007.89. (2):160-165.
218. Lewis D.P., Waever D., Thorninger R., Donnelly W.J. Hemiarthroplasty vs total hip arthroplasty for the management of displaced neck of femur fractures: A systematic review and meta-analysis. J. Arthroplast. 2019;34:1837–1843. doi: 10.1016/j.arth.2019.03.070. [DOI] [PubMed] [Google Scholar.
219. Bojan AJ, Beimel C., Speitling A., et al. 3066 Consecutive Gamma Nails 12 years experience at a single centre. BMC Musculoskelet. Disord. 2010; 11:133.
220. Haidukewych GJ, Israel TA, Berry DJ. Reverse obliquity fractures of the intertrochanteric region of the femur. J Bone Joint Surg. Am. 2001. 83. (5):643-650
221. Zyto K, Ahrengart L, Sperber A, Tornkvist H. Treatment of displaced proximal humeral fractures in elderly patients J. Bone Jnt. Surg. Br.1997 May;79 (3):412-7.
222. Court-Brown C, Cattermole H, McQueen M. Impacted valgus fractures (B1.1) of the proximal humerus: the results of non-operative treatment. J Bone Joint Surg. Br. 2002; 84 (4): 504-8
223. Tingart M, Bathis H, Bouillon B, Tiling T. The displaced proximal humeral fracture: is there evidence for therapeutic concepts? Chirurg. 2001 72(11):1284–91.
224. Handoll HH, Elliott J, Thillemann TM, Aluko P, Brorson S. Interventions for treating proximal humeral fractures in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2022; 6 (6): CD000434.
225. Jia Z, Li W, Qin Y, et al. Operative versus non-operative treatment for complex proximal humeral fractures: a meta-analysis of randomized controlled trials. Orthopedics. 2014; 37(6): e543-51.
226. Song J-Q, Deng X-F, Wang Y-M et al. Operative vs. nonoperative treatment for comminuted proximal humeral fractures in elderly patients: a current meta-analysis. Acta Orthop. Traumatol. Turc. 2015; 49(4): 345-53.
227. Sadowski C, Riand N, Stern R, Hoffmeyer P. Fixation of fractures of the proximal humerus with the PlantTan humerus fixator plate: early experience with a new implant. J Shoulder Elbow Surg. 2003. 12:148–51. DOI: 10.1067/mse.2003.11
228. Robinson CM, Stone OD, Murray IR. Proximal humeral fractures due to blunt trauma producing skin compromise. J Bone Joint Surg. Br. 2011. 93 (12):1632–7.

229. Moda S, Chadha N, Sangwan S, et al. Open reduction and internal fixation of proximal humeral fractures and fracture dislocations. J Bone Joint Surg. Br. 1990. 72B:1050–2.
230. British Orthopaedic Association and British Geriatrics Society. The care of patients with fragility fracture. 2007:15-50.
231. Sebastiá-Forcada E, Cebrián-Gómez R, Lizaur-Utrilla A, Gil-Guillén V. Reverse shoulder arthroplasty versus hemiarthroplasty for acute proximal humeral fractures. A blinded, randomized, controlled, prospective study. J Shoulder Elbow Surg. 2014; 23 (10):1419-26.
232. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. N Engl J Med. 2009; 361 (6):569-79.
233. Buchbinder R, Osborne R, Ebeling P, Wark J et.al. A Randomized Trial of Vertebroplasty for Painful Osteoporotic Vertebral Fractures. N Engl J Med. 2009. 361:557-568
234. Buchbinder R, Johnston RV, Rischin KJ, Homik J, Jones CA, Golmohammadi K, Kallmes DF. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 4(4): CD006349.
235. Clark W, Bird P, GonskiP, et.al. Safety and efficacy of vertebroplasty foracute painful osteoporotic fractures (VAPOUR): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2016; 388 (10052): 1408-1416.
236. Bo Wang, Chang-Ping Zhao, Lian-Xin Song, Lian Zhu. Balloon kyphoplasty versus percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture: a metaanalysis and systematic review. J. Orthop. Surg. Res. 2018; 13: 264
237. Chaudhry H, Kleinlugtenbelt YV, Mundi R, et al. Are volar locking plates superior to percutaneous k-wires for distal radius fractures? A meta-analysis. Clin Orthop Relat Res. 2015; 473 (9): 3017-27.
238. Costa M, Achten J., Rangan A. et. al. Percutaneous fixation with Kirschner wires versus volar locking-plate fixation in adults with dorsally displaced fracture of distal radius: fiveyear follow-up of a randomized controlled trial. Bone Joint J. 2019; 101-B(8): 978-983.
239. National clinical guideline on the treatment of distal radial fractures. Danish Health Authority, 2016.1-87.
240. Wiliksen JH, Frihagen F, Hellund JC, Kvernmo HD, Husby T. Volar lockingplace versus external fixation and adjuvant pin fixation in unstable distal radius fractures: a randomized, controlled study. J Hand Surg [AM]. 2013; 38 (8): 1469-1476.
241. Dantuliri PK, Gillon T. Current treatment of distal radiais fractures: Arthroscopic assisted fracture reduction of distal radius fractures. Oper Tech Orthop. 2009; 19:88–95.
242. Khanchandani P, Badio A. Functional outcome of arthroscopic assisted fixation of distal radius fractures. Indian J Orthop. 2013; 47(3): 288–294.
243. Walenkamp MM, Bentohami A, Beerekamp MS. et al. Functional outcome in patients with unstable distal radius fractures, volar locking plate versus external fixation: a meta-analysis. Strategies Trauma Limb Reconstr 2013; (2): 67-75.
244. Голубев В.Г., Крупаткин А.И., Зейналов В.Т и др. Новые возможности лечения комплексного регионарного болевого синдрома верхней конечности с помощью торакоскопической симпатэктомии. Вестн. РАМН. 2008; 8: 52 – 55.
245. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению ВТЭО. Флебология. 2015; 9 (4, вып. 2): 4 -52
246. Курбанов С.Х. Индивидуальная реабилитация после эндопротезирования тазобедренного сустава: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – СПб., 2009. – 38 с.
247. Phang J.K., Lim Z.Y., Yee, W.Q. et al. Post-surgery interventions for hip fracture: a systematic review of randomized controlled trials. BMC Musculoskelet Disord 2023; 24: 417
248. Karlsson Å, Lindelöf N, Olofsson B, et al. Effects of geriatric interdisciplinary home rehabilitation on independence in activities of daily living in older people with hip fracture: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil. 2020;101(4):571-578.

249. Marongiu G, Capone A, Campagna M, Zatti G. Task-oriented exercises improve disability of working patients with surgically-treated proximal humeral fractures. A randomized controlled trial with one-year follow-up. BMC Musculoskelet Disord. 2021; 22(1): 293.
250. Østergaard HK, Launonen AP, Toft M, et al.; NITEP Group. Physiotherapist-supervised exercises versus unsupervised home-based exercises after nonsurgically treated proximal humerus fracture: a multicenter randomized controlled trial. J Shoulder Elbow Surg. 2024; 33(5): 994-1003.
251. Stanghelle B, Bentzen H, Giatanghelle B, et al. Effects of a resistance and balance exercise programme on physical fitness, health-related quality of life and fear of falling in older women with osteoporosis and vertebral fracture: a randomized controlled trial. Osteoporos Int. 2020; 31 (6): 1069-1078.
252. Sinaki M. Exercise for patients with osteoporosis: management of vertebral compression fractures and trunk strengthening for fall prevention. PMR. 2012; 4(11): 882-8.
253. Ueda T, Higuchi Y, Imaoka M, et al. Tailored education program using home floor plans for falls prevention in discharged older patients: A pilot randomized controlled trial. Arch Gerontol Geriatr. 2017; 71:9-13
254. Ершова О.Б., Белова К.Ю. Дегтярев А.А. и др. Анализ летальности у пациентов с переломом проксимального отдела бедра. Остеопороз и остеопатии 2015; №3. с3-8.
255. Клинические рекомендации КР 614 «Патологические переломы, осложняющие течение остеопороза». 2018.
256. Клинические рекомендации КР 600 «Падения у пециентов пожилового возраста и старческого возраста». 2020.
257. Alexiou K.I., Roushias A., Varitimidis S.E., Malizos K.N. Quality of life and psychological consequences in elderly patients after a hip fracture: a review Clin Interv Aging. 2018; 13: 143-150.
258. Aro HT, Nazari-Farsani S, Vuopio M, et al. Effect of Denosumab on femoral periprosthetic bmd and early femoral stem subsidence in postmenopausal women undergoing cementless total hip arthroplasty. JBMR Plus. 2019; 3 (10): e10217.
259. Pope D, Tang P. Carpal tunnel syndrome and distal radius fractures. Hand Clin. 2018; 34 (1): 27-32.
260. Niver GE, Ilyas AM. Carpal tunnel syndrome after distal radius fracture. Orthop Clin North Am. 2012; 43(4): 521-7.
261. Hill JR, Navo PD, Bouz G, et al. Immobilization following distal radius fractures: a randomized clinical trial. J Wrist Surg. 2018; 7(5): 409414.
262. Overgaard JA, Kallemose T, Mangione KK, Kristensen MT. Six versus 12 weeks of outpatient physical therapy including progressive resistance training in cognitively intact older adults after hip fracture: a multicenter randomized controlled trial. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2022; 77(7): 1455-1462.
263. Рудь И. М., Мельникова Е. А., Рассулова М. А., Разумов А. Н., Гореликов А. Е. Реабилитация больных после эндопротезирования суставов нижних конечностей Журнал: Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017; 94(6): 38-44
264. Colón-Emeric C. S., Saag K. G. Osteoporotic fractures in older adults. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2006; 20 (4): 695-706.
265. Cicala D. et al. Atraumatic vertebral compression fractures: differential diagnosis between benign osteoporotic and malignant fractures by MRI //Musculoskeletal surgery. – 2013. – Т. 97. – №. 2. – С. 169-179.
266. Kim D. H., Silber J. S., Albert T. J. Osteoporotic vertebral compression fractures. Instructional course lectures. 2003; 52: 541-550.
267. O'Donnell S, Moher D, Thomas K, et al. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. J Bone Miner Metab. 2008; 26(6): 531-42.

268. Shi L. et al. Bisphosphonates for secondary prevention of osteoporotic fractures: a bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. BioMed. Res. Int. 2019; 2019.
269. Wen F. et al. Clinical efficacy and safety of drug interventions for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: Network meta-analysis followed by factor and cluster analysis. PloS one. 2020; 15 (6): e0234123.
270. Shiga T, Wajima Z, Ohe Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Can J Anaesth. 2008; 55 (3): 146-54.
271. Khan SK, Kalra S, Khanna A, Thiruvengada MM, Parker MJ. Timing of surgery for hip fractures: a systematic review of 52 published studies involving 291,413 patients. Injury. 2009; 40(7):692-7.
272. Adler R. A. Duration of anti-resorptive therapy for osteoporosis. Endocrine. 2016; 51 (2): 222-224.
273. Dennison E. M. et al. Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. Osteoporosis Int. 2019; 30 (9): 1733-1743.
274. Zhu R. S. et al. Which is the best treatment of osteoporotic vertebral compression fractures: balloon kyphoplasty, percutaneous vertebroplasty, or non-surgical treatment? A Bayesian network meta-analysis. Osteoporosis Int. 2019; 30 (2): 287-298.
275. Coughlin T, Norrish AR, Scammell BE, Matthews PA, Nightingale J, Ollivere BJ. Comparison of rehabilitation interventions in nonoperatively treated distal radius fractures: a randomized controlled trial of effectiveness. Bone Joint J. 2021; 103-B(6): 1033-1039.
276. Handoll H.H., Elliott J. Rehabilitation for distal radial fractures in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 2015 (9): CD003324.
277. Meijer H.A.W., Obdeijn M.C., van Loon J. et al. Rehabilitation after distal radius fractures: opportunities for improvement. J. Wrist Surg. 2023; 12(02): 460-473.
278. 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; 70 (3): 195–283.
279. 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. b-006-149767.
280. World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2018. 184 p.
281. Akinyoola A.L., Adegbehingbe O.O., Odunsi A. Timing of antibiotic prophylaxis in tourniquet surgery. J. Foot Ankle Surg. 2011; 50 (4): 374–376.
282. 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; 18 (8): 854–867.
283. Sorger J.I., Kirk P.G., Ruhnke C.J. et al. Once daily, high dose versus divided, low dose gentamicin for open fractures. Clin. Orthop. 1999; 366: 197–204.
284. Hoff W.S., Bonadies J.A., Cachecho R., et al. East Practice Management Guidelines Work Group: Update to practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in open fractures. J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care. 2011; 70 (3): 751–754.
285. Takahara S., Tokura T., Nishida R. et al. Ampicillin/sulbactam versus cefazolin plus aminoglycosides for antimicrobial prophylaxis in management of Gustilo type IIIA open fractures: A retrospective cohort study. Injury. 2022; 53 (4): 1517–1522.
286. What is the most optimal prophylaxtic antibiotic coverage and treatment duration for open fractures of long bones? [Electronic resource] // ICM Philly. 2019. URL: https://icmphilly.com/questions/what-is-the-most-optimal-prophylaxtic-antibiotic-coverage-and-treatment-duration-for-open-fractures-of-long-bones/ (accessed: 25.03.2024).
287. 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).
288. Mosenthal W.P., Landy D.C., Boyajian H.H. et al. Thromboprophylaxis in spinal surgery. Spine. 2018; 43 (8): E474–E481.
289. Shiqing W., Shengzhong M., Cheng Z. et al. Efficacy of low molecular weight heparin in spinal trauma patients after part concentrated screw surgery and its influence on blood parameters and the incidence of deep venous thrombosis. Med. Hypotheses. 2019; 132: 109330.
290. Faraoni D., Comes R.F., Geerts W. et al. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Neurosurgery. Eur. J. Anaesthesiol. 2018; 35 (2): 90–95.
291. Prevention of venous thromboembolism in individuals with spinal cord injury: clinical practice guidelines for health care providers: Consortium for Spinal Cord Medicine. 3rd ed. Top. Spinal Cord Inj. Rehabil. 2016; 22 (3): 209–240.
292. Afshari A., Ageno W., Ahmed A. et al. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary. Eur. J. Anaesthesiol. 2018; 35 (2): 77–83.
293. Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Afonchikov V.S. et al. Perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic therapy. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. Ann. Crit. Care. 2019; (1): 7–19.
294. Smith D.W., Brou K.E., Henry M.H. Early active rehabilitation for operatively stabilized distal radius fractures. J Hand Ther. 2004; 17 (1): 43-49.
295. Hudak P.L. Amadio P.C., Bombardier C. Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand)." Amer. J. Industr. Med. 1996: 29 (6): 602-608.
296. Wajngarten D., Campos J.Á.D.B., Garcia P.P.N.S. The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand scale in the evaluation of disability - A literature review. Med Lav. 2017; 108 (4): 314-323.
297. Beaton D.E., Wright J.G., Katz J.N; Upper Extremity Collaborative Group. Development of the DASH: comparison of three item-reduction approaches. J Bone Joint Surg Am. 2005; 87 (5): 1038-1046;
298. Gummesson C., Ward M.M., Atroshi I. The shortened disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire (Quick DASH): validity and reliability based on responses within the full-length DASH. BMC musculoskeletal disorders. 2006; 7: 44.
299. Franchignoni F., Vercelli S., Giordano A et al. Minimal clinically important difference of the disabilities of the arm, shoulder and hand outcome measure (DASH) and its shortened version (QuickDASH). J Orthop Sports Phys Ther. 2014; 44 (1): 30-9.
300. Tsang P., Walton D., Grewal R., MacDermid J. Validation of the QuickDASH and DASH in patients with distal radius fractures through agreement analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2017; 98 (6): 1217-1222.e1.
301. Aasheim T., Finsen V. The DASH and the QuickDASH instruments. Normative values in the general population in Norway. J Hand Surg Eur Vol. 2014; 39(2): 140-4.
302. Macdermid J.C., Khadilkar L., Birmingham T.B., Athwal G.S. Validity of the QuickDASH in patients with shoulder-related disorders undergoing surgery. J Orthop Sports Phys Ther. 2015; 45 (1): 25-36.
303. Fayad F., Lefevre-Colau M.M., Gautheron V. et al. Reliability, validity and responsiveness of the French version of the questionnaire Quick Disability of the Arm, Shoulder and Hand in shoulder disorders. Man Ther. 2009; 14 (2): 206-12.
304. Galardini L., Coppari A., Pellicciari L. et al. Minimal clinically important difference of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) and the shortened version of the DASH (QuickDASH) in people with musculoskeletal disorders: a systematic review and meta-analysis. Phys Ther. 2024 Mar 4: pzae033.

305. Abbot S., Proudman S., Sim Y.P, Williams N. Psychometric properties of patient-reported outcomes measures used to assess upper limb pathology: a systematic review. ANZ J Surg. 2022; 92 (12): 3170-3175.
306. Heyworth B., Cohen L., von Heideken J. et al. Validity and comprehensibility of outcome measures in children with shoulder and elbow disorders: creation of a new Pediatric and Adolescent Shoulder and Elbow Survey (Pedi-ASES). J Shoulder Elbow Surg. 2018; 27 (7): 1162-1171.
307. Quatman-Yates C.C., Gupta R., Paterno M.V. et al. Internal consistency and validity of the QuickDASH instrument for upper extremity injuries in older children. J Pediatr Orthop. 2013; 33 (8): 838-842.
308. Chandran M, Akesson KE, Javaid MK, Harvey N, Blank RD, Brandi ML, Chevalley T, Cinelli P, Cooper C, Lems W, Lyritis GP, Makras P, Paccou J, Pierroz DD, Sosa M, Thomas T, Silverman S; Fracture Working Group of the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation, on behalf of the International Osteoporosis Foundation, Société Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie. Impact of osteoporosis and osteoporosis medications on fracture healing: a narrative review. Osteoporos Int. 2024 Aug;35(8):1337-1358. doi: 10.1007/s00198-024-07059-8. Epub 2024 Apr 8. PMID: 38587674; PMCID: PMC11282157
309. Shigenobu K, Hashimoto T, Kanayama M, Ohha H, Yamane S. The efficacy of osteoporotic treatment in patients with new spinal vertebral compression fracture pain, ADL, QOL, bone metabolism and fracture-healing in comparison with weekly teriparatide with bisphosphonate. Bone Rep. 2019; 11:100217. doi: 10.1016/j.bonr.2019.100217 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
310. Gong HS, Song CH, Lee YH, Rhee SH, Lee HJ, Baek GH. Early initiation of bisphosphonate does not affect healing and outcomes of volar plate fixation of osteoporotic distal radial fractures. J Bone Joint Surg Am. 2012 Oct 3;94(19):1729-36. doi: 10.2106/JBJS.K.01434. PMID: 22992762.
311. Eichenbaum MD, Shin EK. Nonbridging external fixation of distal radius fractures. Hand Clin. 2010 Aug;26(3):381-90, vi-vii. doi: 10.1016/j.hcl.2010.04.006. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20670803
312. Albert SM, King J. Effectiveness of statewide falls prevention efforts with and without group exercise. Prev Med. 2017 Dec; 105:5-9. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.08.010. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28823686.
313. Никитинская О.А. Михайлов Е.Е. Беневоленская Л. И. Результаты применения витамина альфа-Д3 для лечения сенильного остеопороза. Остеопороз и остеопатии 1998. 2.с. 37-39.
314. Li N, Jiang Y, He S, Zhao Z, Sun J, Li M, Wang O, Xing X, Xia W. Efficacy and safety of alfacalcidol in Chinese postmenopausal women aged over 65 with osteoporosis or osteopenia: An open label, non-comparative, post marketing observational study. Medicine (Baltimore). 2018 Nov;97(47): e13159. doi: 10.1097/MD.0000000000013159. PMID: 30461612; PMCID: PMC6393057.
315. D'Elia G, Roselli G, Cavalli L, Innocenti P, Brandi ML. Severe osteoporosis: diagnosis of non-hip non-vertebral (NHNV) fractures. Clin Cases Miner Bone Metab. 2010 May;7(2):85-90. PMID: 22460010; PMCID: PMC3004452.
316. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med. 1997 Sep 4;337(10):670-6. doi: 10.1056/NEJM199709043371003. PMID: 9278463.
317. Кукушкин М. Л. Толперизон: механизм действия, клиническая эффективность и безопасность при лечении скелетно-мышечной боли Российский журнал боли 2022, т. 20, № 2, с. 63-67 https://doi.org/10.17116/pain20222002163.
318. Zhang S, Huang X, Zhao X, Li B, Cai Y, Liang X, Wan Q. Effect of exercise on bone mineral density among patients with osteoporosis and osteopenia: A systematic review and network

meta-analysis. J Clin Nurs. 2022 Aug;31(15-16):2100-2111. doi: 10.1111/jocn.16101. Epub 2021 Nov 1. PMID: 34725872.
319. Beaudart C, Demonceau C, Sabico S, Veronese N, Cooper C, Harvey N, Fuggle N, Bruyère O, Rizzoli R, Reginster JY. Efficacy of osteoporosis pharmacological treatments in men: a systematic review and meta-analysis. Aging Clin Exp Res. 2023 Sep;35(9):1789-1806. doi: 10.1007/s40520-023-02478-9. Epub 2023 Jul 3. PMID: 37400668; PMCID: PMC10460304.
320. Baker HP, Gutbrod J, Cahill M, Shi L. Optimal Treatment of Proximal Humeral Fractures in the Elderly: Risks and Management Challenges. Orthop Res Rev. 2023 Jun 26;15:129-137. doi: 10.2147/ORR.S340536. PMID: 37396822; PMCID: PMC10312335.
321. Lewis JR, Monk J, Chandratreya AP, Hunter JB. Changing the Management from Olecranon Screw Traction to Percutaneous Wiring for Displaced Supracondylar Fractures of the Humerus in Children. A Justified Decision? Eur J Trauma Emerg Surg. 2007 Jun;33(3):256-61. doi: 10.1007/s00068-007-6064-2. Epub 2007 May 15. PMID: 26814489
322. Ozer K, Chung KC. The use of bone grafts and substitutes in the treatment of distal radius fractures. Hand Clin. 2012 May;28(2):217-23. doi: 10.1016/j.hcl.2012.02.004. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22554665; PMCID: PMC3345366.
323. Thomas RW, Williams HL, Carpenter EC, Lyons K. The validity of investigating occult hip fractures using multidetector CT. Br J Radiol. 2016;89(1060):20150250. doi: 10.1259/bjr.20150250. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26838948; PMCID: PMC4846190.граммы
324. Feng N, Zhou S, Yu X, Guan J, Li W, Yang K, Yue X, Qiu Z, Jiang G. Feasibility study in quantitative identification of fresh and old osteoporotic vertebral compression fracture by vertebral CT value and CT value difference. BMC Musculoskelet Disord. 2024 Oct 19;25(1):821. doi: 10.1186/s12891-024-07936-7. PMID: 39427115; PMCID: PMC11490156
325. Spence LD, Savenor A, Nwachuku I, Tilsley J, Eustace S. MRI of fractures of the distal radius: comparison with conventional radiographs. Skeletal Radiol. 1998 May;27(5):244-9. doi: 10.1007/s002560050375. PMID: 9638833.
326. Bawa HS, Weick J, Dirschl DR. Anti-Osteoporotic Therapy After Fragility Fracture Lowers Rate of Subsequent Fracture: Analysis of a Large Population Sample. J Bone Joint Surg Am. 2015 Oct 7;97(19):1555-62. doi: 10.2106/JBJS.N.01275. PMID: 26446962
327. Lane JM, Johnson CE, Khan SN, Girardi FP, Cammisa FP Jr. Minimally invasive options for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures. Orthop Clin North Am. 2002 Apr;33(2):431-8, viii. doi: 10.1016/s0030-5898(02)00003-2. PMID: 12389289
328. Zhou Z, Li X, Wu X, Wang X. Impact of early rehabilitation therapy on functional outcomes in patients post distal radius fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord. 2024 Mar 5;25(1):198. doi: 10.1186/s12891-024-07317-0. PMID: 38443916; PMCID: PMC10913665.
329. Kim SM, Kang KC, Kim JW, Lim SJ, Hahn MH. Current Role and Application of Teriparatide in Fracture Healing of Osteoporotic Patients: A Systematic Review. J Bone Metab. 2017 Feb;24(1):65-73. doi: 10.11005/jbm.017.24.1.65. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28326303; PMCID: PMC5357614.
330. Dukas L, Schacht E, Mazor Z, Stähelin HB. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. Osteoporos Int. 2005 Feb;16(2):198-203. doi: 10.1007/s00198-004-1671-9. Epub 2004 Jun 17. PMID: 15221207
331. Berlin T, Emtestam L, Björkhem I. Studies on the relationship between vitamin D3 status and urinary excretion of calcium in healthy subjects: effects of increased levels of 25-hydroxyvitamin D3. Scand J Clin Lab Invest. 1986 Dec;46(8):723-9. doi: 10.3109/00365518609084043. PMID: 3026026.
332. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. Am J Clin Nutr. 2001 Feb;73(2):288-94. doi: 10.1093/ajcn/73.2.288. PMID: 11157326.

333. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB et al. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. J Bone Miner Res. 2005 Apr;20(4):557-63.
334. Rangarajan R, Mondal S, Thankachan P, Chakrabarti R, Kurpad AV. Assessing bone mineral changes in response to vitamin D supplementation using natural variability in stable isotopes of Calcium in Urine. Sci Rep. 2018 Nov 13;8(1):16751. doi: 10.1038/s41598-018-34568-4. PMID: 30425255; PMCID: PMC6233152
335. 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. N Engl J Med. 2000 Aug 31;343(9):604-10. doi: 10.1056/NEJM200008313430902. PMID: 10979796
336. Hunter D, Major P, Arden N, Swaminathan R, Andrew T, MacGregor AJ, Keen R, Snieder H, Spector TD. A randomized controlled trial of vitamin D supplementation on preventing postmenopausal bone loss and modifying bone metabolism using identical twin pairs. J Bone Miner Res. 2000 Nov;15(11):2276-83. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.11.2276. PMID: 11092410.
337. Gallagher, John Christopher MD1; Smith, Lynette M. MSc2; Yalamanchili, Vinod MD1. Incidence of hypercalciuria and hypercalcemia during vitamin D and calcium supplementation in older women. Menopause 21(11):p 1173-1180, November 2014. | DOI: 10.1097/GME.0000000000000270
338. Shi L, Bao Y, Deng X, Xu X, Hu J. Association between calcium and vitamin D supplementation and increased risk of kidney stone formation in patients with osteoporosis in Southwest China: a cross-sectional study. BMJ Open. 2025 Feb 16;15(2):e092901. doi: 10.1136/bmjopen-2024-092901. PMID: 39956606; PMCID: PMC11831308.
339. Chen, Z., Song, C., Chen, J. et al. Can facet joint block be a complementary or alternative therapeutic option for patients with osteoporotic vertebral fractures: a meta-analysis. J Orthop Surg Res 17, 40 (2022). https://doi.org/10.1186/s13018-022-02933-9.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Афаунов А.А. д.м.н., профессор. Краснодар, член АТОР

Ахтямов И. д.м.н., профессор. Казань, член АТОР

Белая Ж.Е. д.м.н. Москва, член РАЭ

Героева И.Б. д.м.н., реабилитолог

Голубев И.О. Москва, член АТОР

Дарчия Л.Ю. к.м.н. Москва, член АТОР

Загородний Н.В. д.м.н., профессор, членкор. РАН. Москва, член АТОР

Кокорев А.И., к.м.н. Москва, член АТОР

Колесов С.В. д.м.н. Москва, член АТОР

Котельников Г.П. д.м.н. академик РАН. Самара, член АТОР

Кулешов А.А. д.м.н. Москва, член АТОР

Лазарев А.Ф. д.м.н., профессор. Москва, член АТОР

Макаров М.А. к. м.н. член АР

Минасов Б.Ш. д.м.н., профессор. Уфа, член АТОР

Назаренко А.Г. д.м.н. Москва, член АТОР

Отделёнов В.А. к.м.н., Москва, врач-клинический фармаколог

Очкуренко А.А. д.м.н., профессор. Москва, член АТОР

Родионова С.С. д.м.н. Москва, член АТОР

Рожинская Л.Я. д.м.н., профессор. Москва, член РАЭ

Солод Э.И. д.м.н. Москва, член АТОР

Торгашин А.Н. к.м.н. Москва, член АТОР

Фарба Л.Я. Москва, член АТОР

Шумский А.А. к.м.н. Москва, член АТОР

Конфликт интересов: авторы не имели конфликта интересов при разработке данных клинических рекомендаций.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-травматологи-ортопеды;
2. Врачи-вертебрологи;
3. Врачи-рентгенологи
4. Врачи-терапевты;
5. Врачи общей практики;
6. Врачи других специальностей, занимающиеся диагностикой и лечением патологических переломов и их последствий.

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.

Уровень достоверности доказательств, содержащихся в публикациях, оценивали в соответствии с таблицами 1 и 2. Отбирали публикации с максимальным уровнем достоверности доказательств.

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

УДД	Расшифровка
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 Рекомендуемые дозы, кратность и способ введения антикоагулянтов для профилактики при высокой степени риска развития ВТЭО у взрослых

Препарат	Рекомендуемые дозы, кратность и способ введения
Гепарин натрия**	Подкожно по 5000 МЕ 3 раза в сутки При вмешательствах первая инъекция за 1-2 часа до начала операции
Бемипарин натрия	Подкожно 3500 МЕ анти- Ха один раз в сутки При вмешательствах за 2 часа до начала операции или через 6 часов после, в последующие дни каждые 24 часа
Далтепарин натрия	Выбрать один из режимов дозирования, приведенных ниже. а. при начале профилактики за день до операции: 5000 МЕ п/к вечером накануне операции, затем по 5000 МЕ п/к каждый вечер после операции. б. при начале профилактики в день проведения операции: 2500 МЕ п/к за 2 часа до операции и 2500 МЕ п/к через 8-12 часов, но не ранее, чем через 4 часа после окончания операции. Затем со следующего дня каждое утро по 5000 МЕ п/к. в. при начале профилактики после операции: 2500 МЕ п/к через 4-8 часов после операции, но не ранее, чем через 4 часа после окончания операции. Затем со следующего дня по 5000 МЕ п/к в сутки.
Надропарин кальция	Подкожно (стандартная дозировка: 9500 анти-Ха МЕ/мл): 1. При профилактике ВТЭО у пациентов с высоким риском тромбообразования: 1) при массе тела до 70 кг 0,4 мл один раз в сутки; 2) при массе тела 70 кг и более 0,6 мл один раз в сутки; 3) для пожилых пациентов целесообразно снижение дозы до 0,3 мл. 2. При ортопедических вмешательствах: 1) При массе тела до 50 кг 0,2 мл за 12 часов до и через 12 часов после операции, далее один раз в сутки до 3-го дня после операции; с 4-го дня после операции 0,3 мл один раз в сутки; 2) При массе тела до 50-69 кг 0,3 мл за 12 часов до и через 12 часов после операции, далее один раз в сутки до 3-го дня после операции; с 4-го дня после операции 0,4 мл один раз в сутки. 3) При массе тела до 70 кг и более 0,4 мл за 12 часов до и через 12 часов после операции, далее один раз в сутки до 3-го дня после операции; с 4-го дня после операции 0,6 мл один раз в сутки.
Эноксапарин натрия**	Подкожно 40 мг один раз в сутки При вмешательствах за 12 часов до и через 12 часов после операции, далее один раз в сутки в течение послеоперационного периода
Парнапарин натрия**	Подкожно 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) один раз в сутки

	При вмешательствах за 12 часов до и через 12 часов после операции, затем один раз в сутки в течение послеоперационного периода

Следует учесть, что проведение спинальной или эпидуральной анестезии возможно только спустя 12 часов после введения дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) из группы гепарина (АТХ-код группы B01AB) и не раньше, чем через 4-6 часов после введения нефракционированного гепарина из группы гепарина (АТХ-код группы B01AB) (при этом показатели АЧТВ или АВСК должны соответствовать норме) [287,293].

Приложение А3.2 Рекомендуемые интервалы между профилактическим применением антикоагулянтов и нейроаксиальными вмешательствами

Антикоагулянт	**Перед нейраксиальным вмешательством** *(минимальное время между последним применением антикоагулянта и нейраксиальной процедурой)*	**При установленном эпидуральном катетере**	**После удаления эпидурального катетера** *(сроки возобновления применения антикоауглянта)*
Гепарин натрия**	4-6 ч	Предпочтительный антикоагулянт	1 ч
НМГ B01AB в профилактической дозе - эноксапарин натрия** 40 мг 1 раз в день п/к (при нормальной функции почек); - эноксапарин натрия** 20 мг 1 раз в день п/к (при клиренсе креатинина <30 мл/мин)	≥12 ч ≥24 ч (при клиренсе креатинина <30 мл/мин)	После установки катетера должно пройти не менее 8 ч перед подкожной инъекцией НМГ. Удалять катетер следует не ранее, чем через 12 ч после подкожной инъекции НМГ.	4 ч
фондапаринукс натрия	36-72 ч	Противопоказаны	6 ч
дабигатрана этексилат**	3-5 дней		
ривароксабан**	3 дня		
апиксабан**	3 дня		

Ограничения во времени между нейраксиальным вмешательством и применением антикоагулянтов представлены в соответствии с Европейским руководством по профилактике ВТЭО в периоперационный период [291].

Приложение А3.3 Методика проведения паравертебральной блокады

Паравертебральная блокада проводится смесью лекарственного препарата из группы глюкокортикоидов (АТХ H02AB) и ропивакаина** в концентрации 7,5 мг/мл в объеме 10-40 мл [339].

Техника блокады:

А. Подготовка пациента

Положение: лежа на животе, подушка под живот для легкого сгибания позвоночника.

Определение уровня блокады: пальпация остистых отростков, маркировка кожи (можно УЗИ-навигация).

Обработка кожи: антисептиком (от центра к периферии).

Б. Анатомические ориентиры

Место вкола: 2-3 см латеральнее остистого отростка (на уровне нужного сегмента).

Глубина: 3-5 см (зависит от телосложения).

В. Выполнение инъекции

Проводят инфильтрационную анестезию кожи.

Иглу вводят перпендикулярно коже до контакта с поперечным отростком.

Иглу слегка выводят и направляют каудально/краниально, продвигая на 1-2 см глубже (в паравертебральное пространство).

Аспирационная проба (исключают попадание в сосуд).

Вводят препарат (3-5 мл) – должно быть минимальное сопротивление.

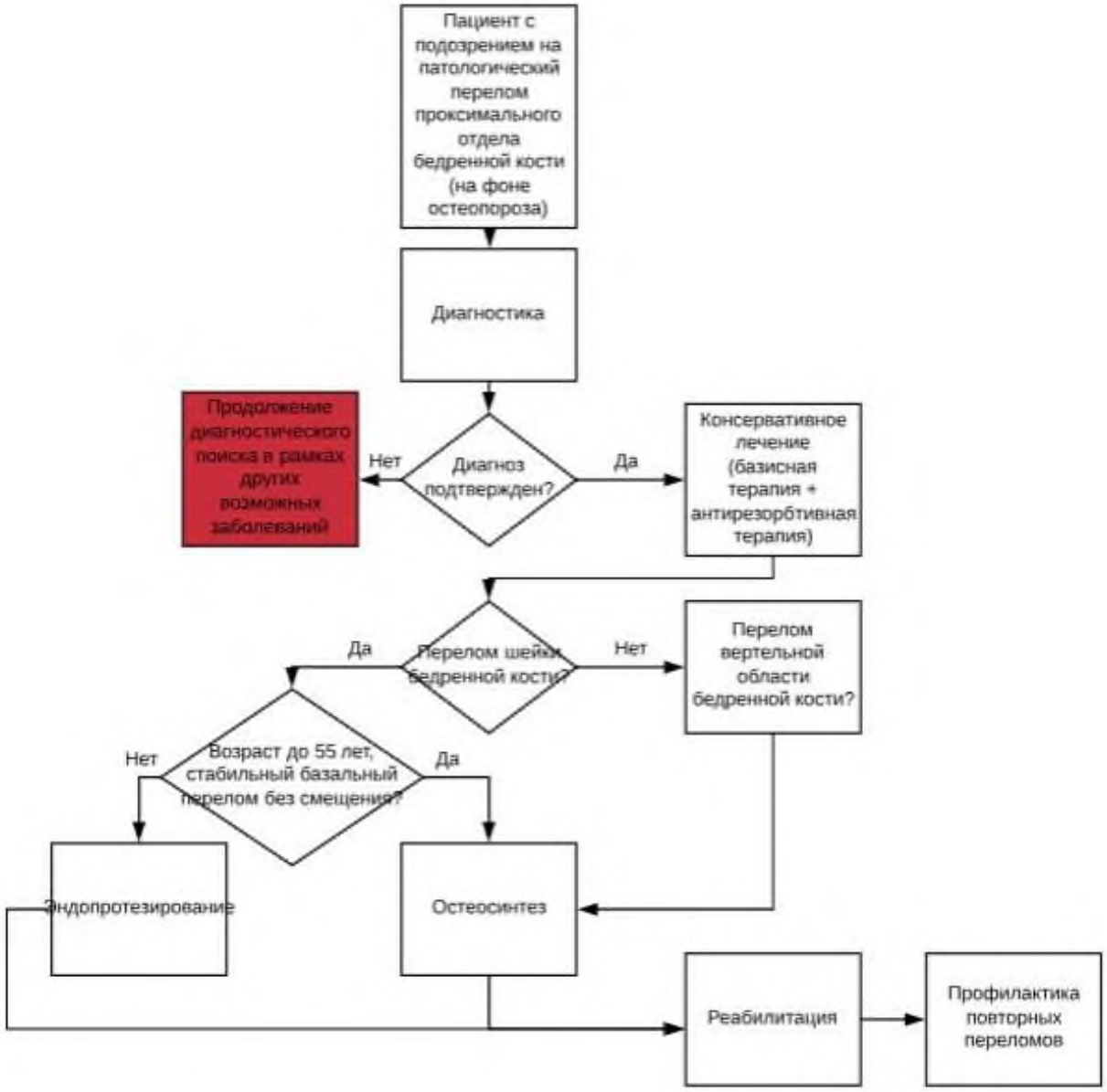
Г. После процедуры

Наблюдение 20-30 мин (возможны головокружение, гипотензия).

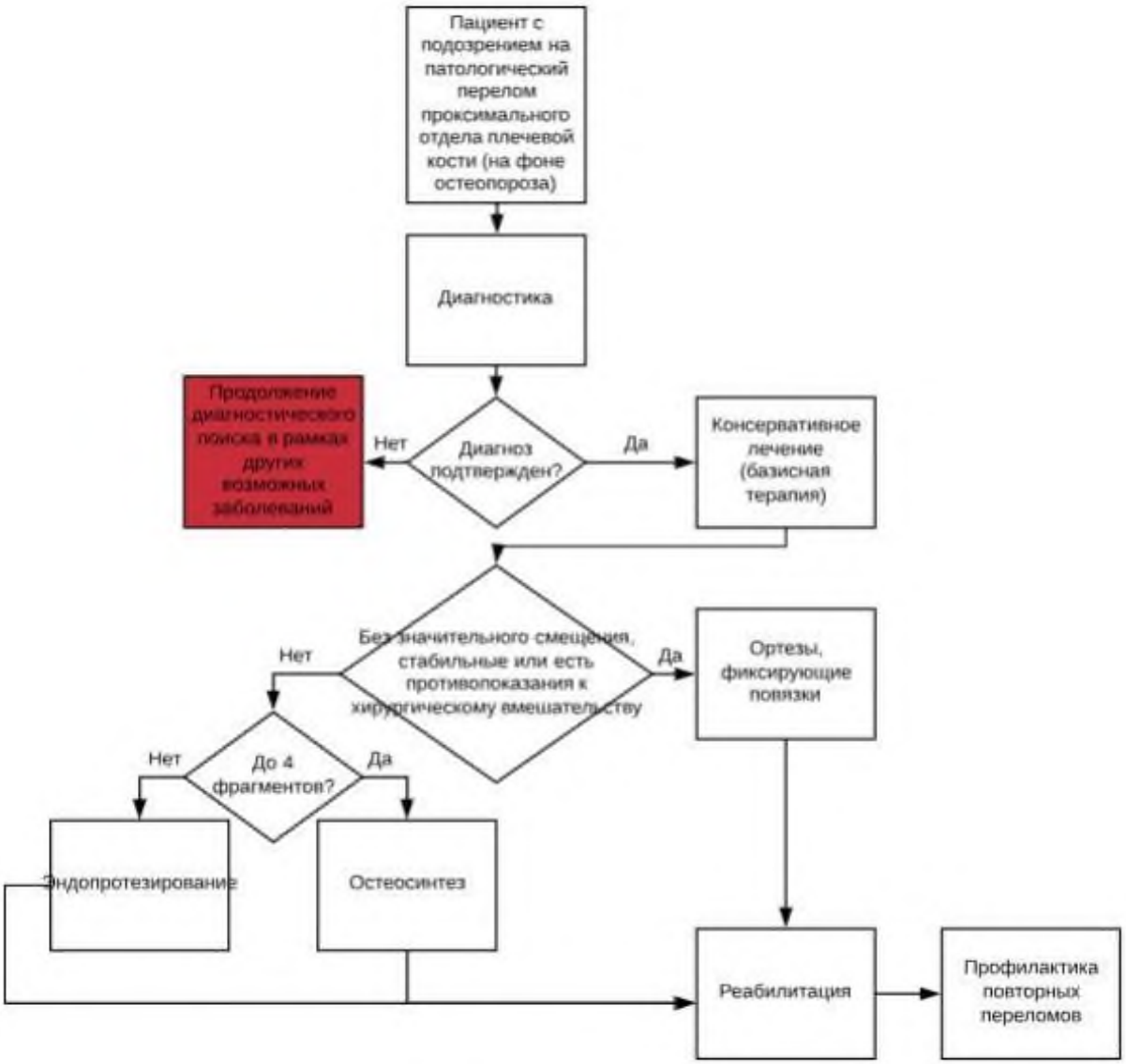
Оценка эффекта (уменьшение боли через 10-15 мин) [166, 167].

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

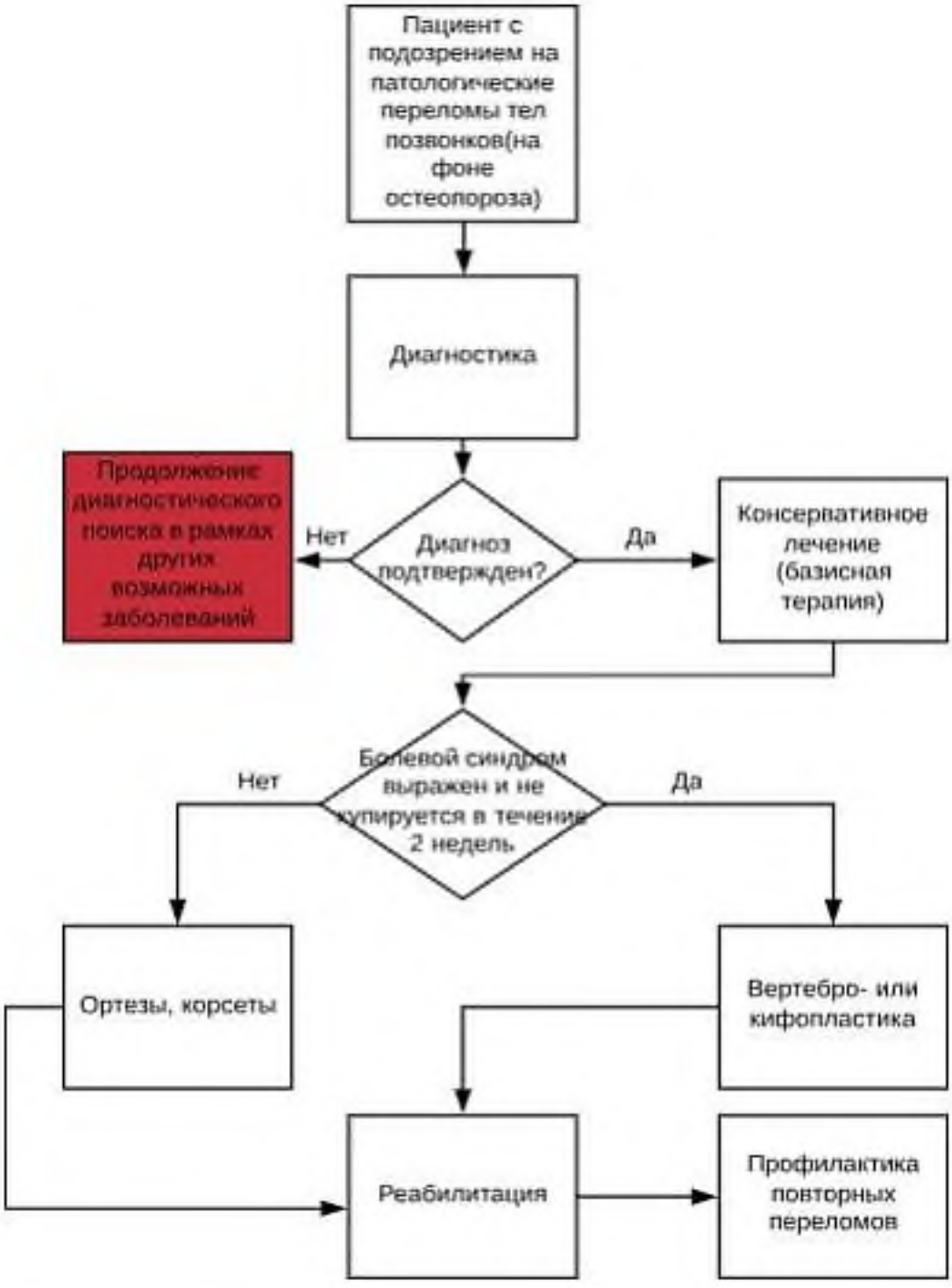
Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента с патологическим переломом проксимального отдела бедренной кости (на фоне остеопороза)



Приложение Б2. Алгоритм ведения пациента с патологическим переломом проксимального отдела плечевой кости (на фоне остеопороза)



Приложение Б3. Алгоритм ведения пациента с патологическими переломами тел позвонков (на фоне остеопороза)



Приложение Б4 Алгоритм ведения пациента с патологическим переломом дистального метаэпифиза лучевой кости (на фоне остеопороза)

Приложение В. Информация для пациентов

Какие бывают переломы?

Основная классификация переломов основывается на их локализации, т.е. зависит от того, какая кость повреждена. Но есть и другая важная классификация, где переломы разделены на 2 группы по степени усилия, которое нужно приложить, чтобы повредить костную ткань, в норме отличающуюся прочностью:

Высокоэнергетические переломы — возникают вследствие чрезмерно сильного воздействия на кость (их называют посттравматические)

Низкоэнергетические переломы — возникают вследствие незначительного воздействия на кость. При остеопорозе их называют «патологическими», так как **остеопороз** - это метаболическое системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и микроархитектурными повреждениями костной ткани, которые ведут к увеличению хрупкости кости и повышению риска переломов.

Как заподозрить остеопороз?

Это заболевание может долго протекать бессимптомно и нередко клинически проявляется именно низкоэнергетическим переломом. Какие «тревожные звоночки» могут навести на мысль о возможном остеопорозе?

Боли в крестце и в поясничной области, усиливающиеся при ходьбе и физической нагрузке; чувство тяжести между лопатками;

утомляемость и необходимость частого дневного отдыха в положении «лежа»; сутулость и уменьшение роста (от 2 до 5 см;)

При наличии этих признаков необходимо обратиться к врачу, не принимайте самостоятельно обезболивающие препараты, не обращайтесь к массажистам и мануальным терапевтам без предварительного рентгенологического обследования.

Методы диагностики

Рентгенологическая диагностика является наиболее доступной, но имеет существенный недостаток в диагностике остеопороза – потеря костной массы при рентгенографии выявляется только при дефиците свыше 30%. Но рентгенография позволяет выявить переломы тел позвонков, провести дифференциальный диагноз с рядом других заболеваний, которые тоже могут протекать бессимптомно.

Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия – исследование, позволяющее по содержанию минералов (гланым образом кальция) в костной ткани измерить количество кости, оценить динамику прогрессирования заболевания и эффективность терапии.

Переломы верхних конечностей случаются обычно при падении с высоты собственного роста с упором на вытянутую руку. Как правило, ломается либо лучевая кость

возле лучезапястного сустава, либо плечевая кость около сустава. Оба вида перелома очень болезненны, поэтому необходимо срочно обращаться врачу.

Перелом шейки бедра на фоне остеопороза возникает у лиц в возрасте (60–80 лет) в результате падения с высоты роста. В связи с тем, что остеопороз «помолодел» эти переломы все чаще встречаются у лиц 40- 50 лет. Этот перелом относится к наиболее тяжелым осложнениям системного остеопороза.

Переломы тел позвонков почти в 70% случаев протекают без боли и выявляются только при рентгенографии, поэтому Вы можете долго не догадываться не только о своем заболевании, но и о переломе. Будьте внимательны! Если ваш рост уменьшился на 2 см или больше, срочно обратитесь к врачу и сделайте рентгенографию позвоночника.

Особенности терапии переломов при остеопорозе

Тактику лечения переломов определяет врач травматолог-ортопед индивидуально в зависимости от сложности, вида перелома и осложнений. В любом случае различают следующие виды терапии: консервативная (без хирургического вмешательства, но с иммобилизацией поврежденной конечности) и хирургическое (например, остеосинтез с помощью металлоконструкций), и фармакологическая (назначение препаратов для лечения остеопороза). Лечение переломов, возникших на фоне остеопороза всегда комбинированное: хирургическое или консервативное, включая фармакотерапию остеопороза.

При переломе проксимального отдела плечевой кости

По показаниям (их определяет врач-травматолог) проводится:

- **консервативное лечение** – фиксация в косыночной повязке или в отводящей шине;
- **хирургическое лечение (остеосинтез)** - отломки либо фиксируются различными металлоконструкциями, либо по показаниям, в отдельных случаях, проводят операцию эндопротезирования.

Перелом шейки бедренной кости

У лиц старше 60 лет на его долю приходится почти 30% всех переломов, а именно этот перелом чаще всего приводит к инвалидности и даже летальному исходу. Эта локализация переломов требует госпитализации и оказания хирургической помощи в первые 48-72 часов после травмы. Консервативные методы применяются только при наличии серьезных противопоказаний к операции, например, инфаркт миокарда. Они являются своего рода «методами отчаяния».

При переломе шейки бедра выполняется 2 вида операций: остеосинтез или эндопротезирование тазобедренного сустава.

Остеосинтез – самая популярная операция, выполняющаяся при переломе шейки бедра. Она проводится под общим наркозом и контролем рентгенологического аппарата.

Хирург восстанавливает нормальное положение костей и скрепляет их металлоконструкцией (винты, штифты и др.). Консолидация (сращение) перелома на фоне остеопороза происходит очень медленно и требуется назначение препаратов, которые нормализуют процессы, протекающие в костной ткани.

Реабилитация после перелома шейки бедра

После операции зону перелома необходимо контролировать для оценки темпов срастания перелома. После полной консолидации перелома металлоконструкции удаляют. В случае операции эндопротезирования пациенту рекомендуют специальные программы реабилитации. В послеоперационном периоде необходимо обучиться навыкам ухода за собой и выполнению повседневных задач с использованием специальных приспособлений.

ВНИМАНИЕ.

После операции на бедренной кости необходимо избегать сгибания в тазобедренном суставе более 90 градусов.

Нельзя поднимать колено выше, чем тазобедренный сустав (даже когда вы сидите), скрещивать ноги, чрезмерно разводить их в стороны, избегать падений.

В большинстве случаев после операции эндопротезирования тазобедренного сустава первые два месяца рекомендована ходьба на костылях с умеренной нагрузкой на оперированную конечность, далее до шести месяцев - ходьба с тростью в противоположной руке.

Восстановление после операции зависит не только от того, как вы будете выполнять рекомендации врача, но и от вашего общего состояния здоровья до перелома. В период реабилитации пациентов с переломом шейки бедра двигательная активность занимает очень важное место. Чем больше человек двигается, тем больше вероятность восстановления его способности к передвижению без опоры и меньше риск развития тяжелых заболеваний.

Лечебная физкультура улучшает кровообращение, способствует сращению перелома и восстановлению функций суставов, предупреждает появление контрактур. В первые дни реабилитации активность определяется состоянием пациента – обычно это изменение положения рук и ног, переход из положения «лежа» в положение «сидя» (при помощи медсестры и специальных приспособлений). Затем под контролем врача-реабилитолога постепенно увеличивается нагрузка на травмированную конечность.

Переломы тел позвонков

Это самый часто встречаемый перелом при остеопорозе и, к сожалению, не всегда «замеченный». Лечение переломов тел позвонков, как правило, консервативное и редко требуют хирургического вмешательства. Для создания условий, способствующих

заживлению перелома, необходимо следить за осанкой и стремиться удерживать позвоночник в нейтральном положении.

Нейтральное положение

Позвоночник можно представить в виде башни из костных блоков, уложенных друг на друга и фиксированных между собой, как кубики LEGO. Каждый из 24 позвонков имеет определенную форму и размер. Когда они все уложены друг на друга, они образуют три естественных небольших изгиба. Данное положение называется нейтральным.

Вставание с постели

- Постарайтесь держать позвоночник в выпрямленном положении –для этого представьте, что это металлический стержень;
- Опускаете ноги вниз, параллельно с этим упираетесь руками в кровать для поднятия туловища;
- Постарайтесь сидеть на кровати как можно выше;
- Удобно, если возле кровати у вас будут ходунки, за которые вы можете держаться руками. Если ходунков нет, поставьте стул с высокой спинкой;
- Когда принимаете вертикальное положение, держитесь за стул или ходунки;

«Укладывание» в постель

При укладывании в постель необходимо совершать противоположные действия:

- Сядьте на край кровати
- Медленно опускайтесь в сторону и вытяните ноги на кровати
- Выпрямив позвоночник, аккуратно перевернитесь на спину
- Поворачивайте голову, а затем бедра и плечи единым блоком

Ходьба

После перелома позвонка рекомендуется больше ходить/стоять и меньше сидеть. Постарайтесь хотя бы каждый час вставать с кровати и несколько минут ходить. При этом нужно выпрямлять позвоночник, насколько возможно. Сидеть нужно с выпрямленной спиной, для этого используйте стул с высокой спинкой и твердым сиденьем, позвоночник должен прижиматься как можно плотнее к спинке стула.

В автомобиле

Для пристегивания ремня безопасности требуется вращение туловища. Сильное скручивание увеличивает риск повторного перелома. Старайтесь как можно больше вытянуть позвоночник и совершать движения совместно с бедрами. В автомобиле рекомендуется использовать клин-подушку, которая позволит легче выходить из машины.

Наклоны с сохранением нейтрального положения спины

Когда вы наклоняетесь вперед используйте так называемое «положение петли» между позвоночником и бедром.

При этом значительно снижается нагрузка на позвоночник и уменьшается риск повторных переломов. Чтобы принять правильное положение, согните ноги в коленях, сохраняя спину прямой. В первое время, после перелома, это некомфортно, однако, далее вы отметите, как снижается нагрузка на позвоночник. Посмотрите на себя в зеркало, чтобы убедиться, что вы выполняете наклоны правильно.

Корсеты и ортезы

Необходимо с первого дня после перелома тел позвонков носить корсет. Основная задача корсета при остеопорозе — увеличить внутрибрюшное давление, за счет чего снижается нагрузка на позвоночник.

Не рекомендуется использовать массивные и жесткие корсеты.

Даже при переломе в грудном отделе позвоночника возможно ношение поясничных полужестких корсетов. Можно использовать и грудопоясничные корсеты. Рекомендуется ходьба и ношение корсета с первых дней после перелома.

ВНИМАНИЕ!!!

При переломах тел позвонков или большой потере костной ткани корсет носят весь день, его использование может быть длительным, так как современные конструкции не способствуют атрофии мышц спины и живота.

Спустя 6–8 недель после перелома можно приступать к упражнениям для укрепления мышц спины под наблюдением врача ЛФК. При этом увеличивать периоды активности и снижать время отдыха.

Лечебная физкультура при переломах тел позвонков

- Начинается под контролем врача
- Упражнения направлены на укрепление мышц спины.
- Выполняются упражнения в положении лежа на спине, с подушкой под головой, если это необходимо.
- Сгибать ноги в коленных суставах до 90 градусов.

Возвращаясь к повседневной жизни

Необходимо помнить основные правила:

- держать позвоночник в нейтральном положении;
- больше ходить и стоять, меньше сидеть;
- ходить с поднятой головой;
- использовать для наклонов «положение петли»;
- не поднимать более 3 кг;
- делать упражнения в положении лежа на спине.

Как уменьшить боль?

- Сразу обратитесь к врачу и неукоснительно соблюдайте все его рекомендации.
- Прием анальгетиков, нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (НПВП) должен контролироваться врачом.
- Сохраняйте правильное положение конечности, занимайтесь ЛФК только под контролем специалиста, следите за режимом дня и питанием.

Лечение хронического болевого синдрома, как правило, индивидуальное. Выбор метода зависит от травмы, общего состояния человека и причин боли. В это время доктор может рекомендовать более активное использование поврежденной конечности, несмотря на сохраняющийся болевой синдром. Если вы боитесь выполнять определенные движения или действия — это нормально. Память о боли может быть сильной и страх перед повторным переломом способен привести к беспокойству и снижению общей активности.

В этом случае необходимо выполнять движения под контролем врача-реабилитолога.

Общие рекомендации при переломах

- Ни в коем случае не снимайте гипс или другие иммобилизующие конструкции раньше времени.
- Будьте осторожны и не стесняйтесь просить о помощи близких и пользоваться специальными устройствами.
- Позаботьтесь о своем питании и достаточном количестве кальция и витамина D в рационе.
- Приступайте к гимнастике только под контролем врача.
- Точно соблюдайте рекомендации врача и принимайте все необходимые препараты.

Диета и питание

Скелет содержит 99 % кальция в организме, где вместе с фосфатом он образует кристаллы гидроксиапатита. Когда внешний источник кальция является недостаточным, из костной ткани начинает выделяться кальций для поддержания кальция крови на постоянном уровне. Чтобы организм получал достаточное количество кальция и других веществ, важных для здоровья костей, нужно правильно питаться.

- Исключить употребление продуктов, которые ускоряют выведение кальция из организма: кофе, крепкий чай, шоколад, какао.
- Как можно реже включать в рацион продукты, богатые жирными кислотами: маргарин, масло, майонез.

ПРОДУКТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПОЛЕЗНЫЕ ВЕЩЕСТВА:

- Кальций: миндаль, творог, капуста и т. д.
- Витамин D: яйца, кунжут, сметана, сыр.

- Цинк: сельдерей, морепродукты, печень, бобовые.
- Витамин B_6 и фолиевая кислота: морепродукты, говяжья печень, злаковые, бобовые.
- Магний: зерновые, бананы, грецкие орехи, молочные продукты, бобовые, листовые овощи.

Медикаментозная терапия переломов

Средние сроки сращения переломов, в том числе и низкоэнергетических на фоне остеопороза, в последние десятилетия значительно увеличились (по данным ЦИТО в 1,5–2 раза), что связано с ростом дефицита кальция и D-гормона, малоактивным образом жизни, ростом сопутствующих заболеваний, повышением случаев гормональных нарушений др.

Увеличение сроков сращения перелома, а еще хуже — отсутствие сращения может приводить к развитию ложного сустава, ограничению активности, значительному ухудшению качества жизни и удлинению сроков нетрудоспособности.

Часто бывает, что отлично проведенная репозиция отломков, иммобилизация или операция остеосинтеза не приводят к сращению перелома даже через длительный срок. На практике данные примеры – отнюдь не редкость. Именно поэтому важна медикаментозная терапия переломов, направленная на восстановление нормального воспроизводства костной ткани.

Общие рекомендации по лекарственному лечению переломов

Любая медикаментозная терапия должна назначаться и контролироваться врачом, т.к. необходим подбор оптимальной, наиболее эффективной и безопасной схемы, подбор доз и режима приема. Бесконтрольный прием препаратов может, с одной стороны, вызвать тяжелые осложнения, а с другой — быть абсолютно неэффективным.

Необходимо помнить, что при остеопорозе риск повторных переломов очень высокий и для их профилактики необходимо продолжить лечение остеопороза под наблюдением специалистов, которые занимаются лечением этого хронического заболевания.

Приложения Г - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ)

Название на русском языке: Визуально-аналоговая шкала боли

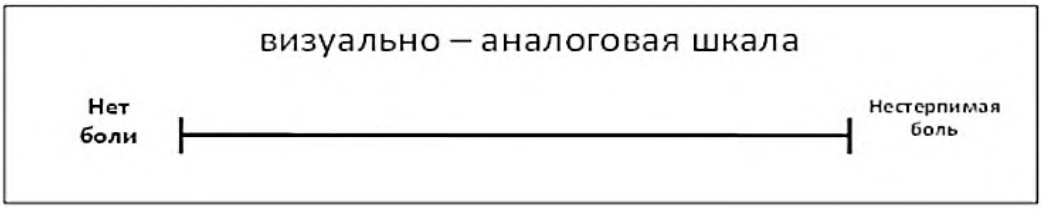
Оригинальное название: Visual analogue scale (VAS).

Источник: (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Hawker GA, 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: S 240–252

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка боли

Содержание:



Ключ (интерпретация): ВАШ представляет собой прямую линию длиной 10 см. Пациенту предлагается сделать на линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемой им боли. Левая граница линии соответствует определению «боли нет», правая - «худшая боль, какую можно себе представить». Расстояние между левым концом линии и сделанной отметкой измеряется в миллиметрах и заносится в лист наблюдений.

Пояснения: Выполнять оценку рекомендуется при включении пациента в исследование до вмешательства (лечение, операция). Так как заполнение анкеты ВАШ не требует много времени, оценку можно проводить ежедневно в течение всего курса лечения. Полученные таким образом данные могут явиться ценным отображением обезболивающего эффекта проводимого лечения. При динамической оценке изменение интенсивности боли считается объективным и существенным, если настоящее значение ВАШ отличается от предыдущего более чем на 13 мм.

Как правило, используется бумажная, картонная или пластмассовая линейка длиной 10 см. С обратной стороны линейки нанесены сантиметровые деления, по которым врач (а в

зарубежных клиниках это обязанность среднего медперсонала) отмечает полученное значение и заносит в лист наблюдения. К безусловным преимуществам этой шкалы относятся ее простота и удобство

Приложение Г2. Краткий опросник неспособности верхней конечности QuickDASH

Название на русском языке: Краткий опросник неспособности руки, плеча и кисти.

Оригинальное название: The shortened disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire (Quick DASH)

Источник: Quick DASH Outcome Measures: Russian translation. Institute for Work & Health, 2006. https: //dash.iwh.on.ca /available-translations

Тип: вопросник

Пояснения: Если на более чем 3 вопроса не даны ответы — результат не считается валидным.

Также есть дополнительные модули (по 4 вопроса каждый):

Работа

Спорт/музыка

Они оцениваются аналогично основной части и интерпретируются отдельно

Назначение: оценка влияния травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата на функцию верхних конечностей.

Ключ (интерпретация):

Опросник содержит 30 вопросов, каждый из которых оценивается по 5-бальной шкале

1 — нет трудностей / боли

2 — незначительные

3 — умеренные

4 — выраженные

5 — невозможно выполнить / крайне выраженные

Расчёт итогового балла DASH:

Сложите баллы по всем отвеченным вопросам.

Вычтите 30 (это минимальный возможный суммарный балл).

Разделите результат на 1,2 (это шкалирование до 100 баллов

0–20 баллов — минимальные ограничения

21–40 — умеренные

41–60 — выраженные

61–80 — тяжёлые

81–100 — крайне тяжёлые ограничения функции руки

Содержание:

ИНСТРУКЦИИ: Этот опросник касается вашего состояния, а также вашей способности воспроизвести некоторые действия. Пожалуйста ответьте на каждый вопрос, ссылаясь на Ваше состояние в течение последней недели, поставив кружок около соответствующего номера. Если Вы не имели возможности исполнить конкретное действие на прошлой неделе, пожалуйста выберите наиболее подходящий ответ. Не важно какую руку Вы используете, чтобы исполнить то или иное действие; пожалуйста ответьте, основываясь на вашу способность, независимо от того, как Вы самостоятельно выполняете задачу.

Пожалуйста оцените вашу способность делать следующие действия в течение последней недели, ставя кружок вокруг номера соответствующего ответа					
	нетрудно	**немного трудно**	**умеренно трудно**	**очень трудно**	**Невозможно**
1. Открыть плотно закрытую или новую банку с резьбовой крышкой	1	2	3	4	5
2. Делать тяжелые домашние хозяйственные работы (например, мыть стены, мыть полы)	1	2	3	4	5
3. Нести хозяйственную сумку или портфель	1	2	3	4	5
4. Мыть спину	1	2	3	4	5
5. Резать ножом пищевые продукты	1	2	3	4	5
6. Действия или занятия, требующие некоторую силу или воздействие через вашу руку или плечо (напр., теннис, подметание, работа молотком и т.д.)	1	2	3	4	5
	нисколько	**немного**	**умеренно**	**много**	**чрезвычайно**
7. До какой степени проблема вашей руки, плеча или кисти сталкивалась с вашей нормальной социальной активностью (в кругу семьи, друзей, соседей) в течение прошлой недели?	1	2	3	4	5
	Без ограничения	**немного**	**умеренно**	**много**	**Неспособный (ая)**
8. Были ли Вы ограничены в вашей работе или других регулярных ежедневных действиях из-за проблемы вашей руки, плеча или кисти в течение прошлой недели?	1	2	3	4	5
Пожалуйста оцените серьезность следующих признаков на последней неделе:	**нет**	**немного**	**умеренно**	**много**	**чрезвычайно**
9. Боль в руке, плече или кисти	1	2	3	4	5
10. Покалывание в руке, плече или кисти	1	2	3	4	5
	нетрудно	**немного трудно**	**умеренно трудно**	**очень трудно**	**Настолько трудно, что не могу спать**
11. Насколько трудно было спать из-за боли в руке, плече или кисти в течение прошлой недели?	1	2	3	4	5

Шкала QuickDASH неспособности/симптомов = $\left(\frac{[\text{сумма } \boldsymbol{n} \text{ ответов}]}{\boldsymbol{n}} - \mathbf{1}\right) \times \mathbf{25}$,

где n равно количеству заполненных ответов.

Шкала QuickDASH не может быть подсчитана, если пропущено более 1 пункта.

РАЗДЕЛ РАБОТЫ (ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ)

Следующие вопросы касаются воздействия проблемы вашей руки, плеча или кисти на способность работать (включая ведение домашнего хозяйства, если это ваше основное дело).

Пожалуйста укажите, кем Вы работаете: _____

☐ Я не работаю. (Вы можете пропустить данный раздел).

Пожалуйста, обведите в кружок цифру, наилучшим образом описывающую вашу физическую способность на прошлой неделе.

Имели ли Вы трудность:	**нетрудно**	**немного трудно**	**умеренно трудно**	**очень трудно**	**Невозможно**
1. Используя привычную технику для вашей работы?	1	2	3	4	5
2. Из-за боли в руке, плече или кисти, выполняя вашу привычную работу?	1	2	3	4	5
3. Выполняя свою работу так, как Вам хотелось бы?	1	2	3	4	5
4. Тратя ваше привычное количество времени при выполнении работы?	1	2	3	4	5

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СПОРТСМЕНЫ / МУЗЫКАНТЫ (ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ)

Следующие вопросы касаются воздействия проблемы вашей руки, плеча или кисти на занятия вами тем или иным видом спорта и/или музыки. Если Вы занимаетесь более чем одним видом спорта или играете более чем на одном инструменте, ответьте соответственно тому виду деятельности, который наиболее важен для вас. Пожалуйста, укажите вид спорта или инструмент, наиболее важный для Вас:

_____

☐ Я не занимаюсь спортом или не играю на инструменте. (Вы можете пропустить данный раздел).

Пожалуйста, обведите в кружок цифру, наилучшим образом описывающую вашу физическую способность на прошлой неделе.	**нетрудно**	**немного трудно**	**умеренно трудно**	**очень трудно**	**Невозможно**
1. Используя привычную технику для игры на инструменте или во время занятий спортом??	1	2	3	4	5
2. Из-за боли в руке, плече или кисти при игре на инструменте или занятии спортом?	1	2	3	4	5
3. При игре на инструменте или занятии спортом так, как Вам хотелось бы?	1	2	3	4	5
4. Тратя ваше привычное количество времени на занятие спортом или игру на инструменте?	1	2	3	4	5

ВЫЧИСЛЕНИЕ ШКАЛЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РАЗДЕЛА. На все 4 вопроса должны быть даны ответы. Просто сложите заданные величины каждого ответа и разделите на 4 (количество пунктов); вычтите 1 и умножьте на 25

Приложение Г3. Шкала индивидуальной оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений по Каприни

Название на русском языке: Шкала индивидуальной оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений по Каприни.

Оригинальное название: Caprini Score for Venous Thromboembolism

Источник: Лобастов К.В., Баринов В.Е., Счастливцев И.В., Лаберко Л.А. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий в группе высокого риска. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014; (12):16-23.

Тип: Шкала

Назначение: Оценка степени риска венозных тромбоэмболий

Пояснения: Шкала Каприни позволяет рассчитать суммарный балл риска ВТЭО на основе индивидуальных факторов риска пациента. Итоговое количество баллов интерпретируется следующим образом:

Содержание:

1 балл

Возраст 41—60 лет

Отек нижних конечностей

Варикозные вены

Индекс массы тела более 25 кг/м2

Малое хирургическое вмешательство

Сепсис (давностью до 1 мес.)

Серьезное заболевание легких (в том числе пневмония давностью до 1 мес.)

Прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия

Беременность и послеродовый период (до 1 мес.)

В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥3),

преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития

Острый инфаркт миокарда

Хроническая сердечная недостаточность (давностью до 1 мес.)

Постельный режим у нехирургического пациента

Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе

Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес. в анамнезе

Хроническая обструктивная болезнь легких

2 балла

Возраст 61—74 года

Артроскопическая хирургия

Злокачественное новообразование105

Лапароскопическое вмешательство (длительностью более 45 мин)

Постельный режим более 72 ч

Иммобилизация конечности (давностью до 1 мес.)

Катетеризация центральных вен

Большое хирургическое вмешательство (длительностью более 45 мин)

3 балла

Возраст старше 75 лет

Личный анамнез ВТЭО

Семейный анамнез ВТЭО

Мутация типа Лейден

Мутация протромбина 20210А

Гипергомоцистеинемия

Гепарининдуцированная тромбоцитопения

Повышенный уровень антител к кардиолипину

Волчаночный антикоагулянт

5 баллов

Инсульт (давностью до 1 мес.)

Множественная травма (давностью до 1 мес.)

Эндопротезирование крупных суставов

Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 мес.)

Травма спинного мозга/паралич (давностью до 1 мес.)

Ключ (интерпретация):

В зависимости от суммы баллов, полученной при сборе анамнеза и обследовании пациента, его относят к той или иной группе риска:

- **низкий риск**: 0 - 1 балл;
- **умеренный риск**: 2 балла;
- **высокий риск**: 3 - 4 балла;
- **очень высокий риск**: 5 баллов и более.

Утверждено:	Утверждено:	Утверждено:	Утверждено:	Утверждено:
Общероссийская общественная организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России»	Общероссийская общественная организация «Ассоциация торакальных хирургов России»	Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов»	Межрегиональная общественная организация «Научно-практическое общество врачей неотложной медицины»	Межрегиональная общественная организация врачей и медицинских сестёр «Сепсис Форум»

Клинические рекомендации

Закрытая травма груди

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	S20.0, S20.1, S20.2, S20.3, S20.4, S20.7, S20.8, S22.2, S22.3, S22.4, S22.5, S23.4, S25.0, S25.1, S25.2, S25.3, S25.4, S25.5, S25.7, S25.8, S25.9, S26.0, S26.8, S26.9, S27.0, S27.1, S27.2, S27.3, S27.4, S27.5, S27.6, S27.7, S27.8, S27.9, S28.0, S29.0, S29.7, S29.8, S29.9
Возрастная группа:	взрослые
Год утверждения:	2025

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России» (АТОР)
- Общероссийская общественная организация «Ассоциация торакальных хирургов России»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов» (РОХ)
- Межрегиональная общественная организация «Научно-практическое общество врачей неотложной медицины»
- Межрегиональная общественная организация врачей и медицинских сестер «Сепсис Форум»

Оглавление

Оглавление 2

Список сокращений 4

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 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 18

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 21

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 22

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 28

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 36

2.1 Жалобы и анамнез 37

2.2 Физикальное обследование 37

2.3 Лабораторные диагностические исследования 39

2.4 Инструментальные диагностические исследования 41

2.5 Иные диагностические исследования 59

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 64

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

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 85

6. Организация оказания медицинской помощи 86

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 90

Критерии оценки качества медицинской помощи 90
Список литературы.....92
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....103
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 108
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 112
Приложение В. Информация для пациента 114
Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....114
Приложение Г1 — Шкала оценки тяжести повреждений AIS/ISS 114
Приложение Г2. Полезная информация 120

Список сокращений

АД — артериальное давление.

АТОР — Общероссийская общественная организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России».

ВАК — вакуумная аспирация.

ВАТС — видеоассистированная торакоскопия.

ГЛП — грудной лимфатический проток.

ГО — гнойное осложнение.

ДПК — двенадцатиперстная кишка.

ЗТГ — закрытая травма груди.

ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

КР — клиническая рекомендация.

КТ — компьютерная томография.

МНО — международное нормализованное отношение.

МРТ — магнитнорезонансная томография.

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография.

НВЛ — неинвазивная вентиляция легких.

ОГК — органы грудной клетки.

ОИТиР, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

ПДКВ — положительное давление в конце выдоха.

ПТЭ — посттравматическая эмпиема (плевры).

РКИ — рандомизированные клинические исследования.

СГТ — свернувшийся гемоторакс.

УЗИ — ультразвуковое исследование.

ФБС — фибробронхоскопия.

ЦВД — центральное венозное давление.

ЦГП — цистерна грудного (лимфатического) протока.

ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

ЧСС — частота сердечных сокращений.

ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия.

ЭП — эмпиема плевры.

ЭКГ — электрокардиография.

ЭхоКГ — эхокардиография.

AIS (Abbreviated Injury Scale) — сокращенная шкала тяжести изолированных повреждений.

CPAP (Constant Positive Airway Pressure) — режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением.

ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) — ускоренное восстановление после операции.

ISS (Injury Severity Score) — шкала тяжести повреждений при политравме.

SpO2 — сатурация гемоглобина кислородом.

VAC (Vacuum-Assisted Closure) — вакуумная аспирация.

Термины и определения

Повреждение – нарушение анатомической целостности тканей или органов, в результате внешнего воздействия (закрытые – без нарушения целостности кожного покрова или слизистых оболочек, открытые – с нарушением целостности кожного покрова или слизистых оболочек).

Травма – это повреждение органов и тканей человека с последующим нарушением их функций в результате воздействия на него факторов (механических, физических, химических, биологических) окружающей среды.

Множественная травма – травма, в результате которой возникло два и более повреждений (органов, костей и т.д.) в пределах одной анатомической области.

Пострадавший – пациент, получивший травму или ранение (раненый).

Последствия травм – это патологические процессы, возникающие в результате травмы и связанные с ней причинно-следственными отношениями.

Жизнеугрожающие последствия травм – последствия травм, непосредственно угрожающие жизни пострадавшего.

Осложнения травм – это патологические процессы, возникающие в результате травмы, но имеющие свои собственные этиопатогенетические и клинические характеристики и развивающиеся позднее (как правило, в срок от 3 до 14 сут).

Закрытая травма груди — термин, объединяющий все повреждения в этой анатомической области без нарушения целости кожных покровов.

Пневмоторакс – скопление воздуха в плевральной полости.

Парадоксальное движение грудной стенки - патологическая подвижность участка грудной стенки, возникающая в результате множественных двойных переломов ребер и формирования реберного клапана.

Свернувшийся гемоторакс - скопление в плевральной полости свертков крови.

Бронхиальный свищ – это патология бронхиального дерева, характеризующаяся наличием патологического сообщения бронха с внешней средой, полостью плевры или просветом внутренних органов.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Закрытая травма груди (ЗТГ) — термин, объединяющий все повреждения в этой анатомической области без нарушения целости кожных покровов (на всю их толщину). В рамках настоящей клинической рекомендации (КР) ЗТГ включает острые повреждения грудной стенки и органов грудной полости. Не рассматриваются в данной КР осложнения и последствия ЗТГ, в частности следующие состояния: пневмония, эмпиема плевры, острый медиастинит, острый перикардит, сепсис и другие инфекционно-воспалительные осложнения ЗТГ, травматический шок, респираторный дистресс-синдром, травматическая эмболия. С очевидностью не рассматриваются в данной КР повреждения груди с нарушенной целостью кожных покровов (на всю их толщину): открытая травма груди, торакальные и торакоабдоминальные ранения.

В рамках ЗТГ выделяются и рассмотрены в настоящей КР изолированные и множественные травмы груди. Изолированной называется травма груди, при которой имеется одной части тела (в данном случае – груди). Множественной называется травма, при которой имеется несколько повреждений в пределах груди как анатомической части тела. Одновременное повреждение груди с другими анатомическими областями тела (голова, шея, живот, таз, позвоночник, конечности) определяется как сочетанная травма груди, которая не рассматривается в данной КР. Комбинированные повреждения, возникающие вследствие воздействия нескольких повреждающих факторов (механических, термических, химических, лучевых), также не являются предметом рассмотрения данной КР.

Состояния, образующие группу ЗТГ:

• Поверхностные (закрытые) повреждения грудной клетки включают ушиб грудной клетки, ушиб молочной железы. Клинически примыкают к ним растяжение и перенапряжение связочного аппарата ребер и грудины, подкожные повреждения мышц и сухожилий передней и задней грудной стенки (с исключением костей, мышц и сухожилий кровеносных сосудов и нервов плечевого пояса).

• Перелом ребра (закрытый) — это нарушение целостности костной или хрящевой части ребра. Множественные переломы ребер — это нарушение целостности костной или хрящевой части двух и более ребер. Флотирующие (окончатые, створчатые) переломы ребер (синоним: реберный клапан, западающая грудная клетка, патологически подвижная грудная клетка, парадоксальное движение грудной стенки) — это двойные переломы, при которых фрагменты нескольких ребер оказываются не соединенными с костным каркасом грудной клетки, удерживаются благодаря уцелевшей коже и мягким тканям (так

называемое реберное окно или створка) и парадоксальным образом участвуют в дыхательных движениях грудной клетки: западают при вдохе (при снижении внутригрудного давления) и выбухают при выдохе (при повышении внутригрудного давления).

• Перелом грудины (закрытый) — это нарушение целостности костной ткани грудины.

• Травматическая асфиксия — своеобразный симптомокомплекс, развивающийся в результате значительного резкого повышения кровяного давления в системе верхней полой вены при кратковременном высокоэнергетическом сдавлении груди (например, при прижатии автомобилем к стене).

• Пневмоторакс при ЗТГ — скопление воздуха в плевральной полости.

• Гемоторакс при ЗТГ — скопление крови в плевральной полости.

• Свернувшийся гемоторакс при ЗТГ — это скопление в плевральной полости сгустков крови.

• Гемопневмоторакс при ЗТГ — скопление крови и воздуха в плевральной полости.

• Другие закрытые травмы легких, травма крупных бронхов, травма грудного отдела трахеи.

Ушиб легких является частой и жизнеугрожающей травмой груди, определяется как разрушение легких с альвеолярным и интерстициальным кровотечением, которое возникает в результате закрытой травмы без разрыва паренхимы легкого [1,2].

Повреждение (разрыв) легкого — это повреждение паренхиматозной ткани легкого. Разрыв легкого обычно вызывается проникающими ранениями, но непроникающие ранения и закрытые травмы груди также могут вызвать разрыв легкого.

Разрывы грудного отдела трахеи и крупных бронхов относятся к наиболее тяжелым видам травмы грудной клетки с летальным исходом [3].

• Травма кровеносных (крупных) сосудов груди при закрытой травме — это повреждения грудной аорты и ее плечеголовных ветвей (плечеголовного ствола, левой подключичной и сонной артерий), верхней и внутригрудного отдела нижней полой вен, безымянной, непарной и подключичных вен, которые в острой ситуации проявляются профузным внутриплевральным кровотечением, напряженной гематомой средостения и/или тампонадой сердца, а в хронической — формированием посттравматической ложной аневризмы.

• Травма сердца при ЗТГ — это повреждение сердечных структур (миокарда, эндокарда, эпикарда, папиллярных мышц, хорд, фиброзного кольца и створок клапанов) от

легкого ушиба до явного отрыва/разрыва, что проявляется нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы от умеренной гемодинамической нестабильности до кардиогенного шока и асистолии.

• Травма пищевода - нарушение целости стенки пищевода, обусловленное воздействием механических факторов с развитием воспалительного процесса в органе и окружающих его тканях.

• Закрытое повреждение диафрагмы — это разрыв (нарушение целостности на всю толщину диафрагмы) в мышечной и/или сухожильной ее части без повреждения целостности грудной и/или брюшной стенок, с повреждением органов брюшной и грудной полости или без них.

• Закрытая травма грудного лимфатического протока — нарушение целости стенки грудного лимфатического протока или его крупных ветвей и коллатералей, обусловленное воздействием механических факторов. Травматический хилоторакс при ЗТГ — скопление хилуса в полости плевры, наиболее частое и типичное проявление, возникающее в результате надрыва или разрыва грудного протока либо впадающих в него крупных лимфатических сосудов грудной полости [4].

• У детей встречается закрытая травма тимуса [5], которая не рассматривается в данной КР.

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

Закрытая травма груди в целом

ЗТГ возникает вследствие дорожно-транспортных происшествий, падений с высоты, ударов тупыми предметами и других причин (прямое и опосредованное повреждающее действие на жизненно важные органы систем дыхания и кровообращения). Тяжесть состояния пациента определяется не только повреждением органов и структур грудной клетки, но и нарушениями жизненно важных функций, вызванных общими патофизиологическими механизмами [142, 143146].

Боль. В патогенезе повреждений груди значительную роль играет ноцицептивная импульсация с обширных рецепторных полей париетальной и висцеральной плевры и межреберных нервов.

Острая сердечно-легочная недостаточность. При острой травме происходит уменьшение производительности миокарда из-за дефицита объема циркулирующей крови (кровотечение), непосредственного действия травмы на сердце (ушиб сердца, гемоперикард), повышения периферического сопротивления сосудов малого круга кровообращения (гемоторакс, пневмоторакс, ушиб легкого, внутрилегочная гематома,

ателектазы), или сосудов большого круга (нейроэндокринная реакция на боль, сладж). При восстановлении гемодинамики острый период травмы заканчивается, и начинается период ранних осложнений (не рассматривается в настоящей КР). Наиболее опасным его проявлением является острый респираторный дистресс-синдром (синдром шокового легкого). Ведущую роль в его патогенезе играет увеличение проницаемости капилляров малого круга кровообращения при снижении перфузии легких и гипоксии легочной ткани, ее интерстициальный отек. Застою в малом круге способствует и дисфункция миокарда, прогрессирующая по мере развития дистресс-синдрома, что приводит к острой сердечно-легочной недостаточности.

Острая сердечная недостаточность. Основную роль в развитии острой сердечной недостаточности при травме играет увеличение венозного возврата при затрудненном оттоке крови из малого круга кровообращения, что ведет к увеличению давления в легочных венах и капиллярах (пассивная легочная гипертензия), а в дальнейшем и в артериолах (активная легочная гипертензия). Это создает условия для развития интерстициального, а затем и альвеолярного отека легких. Параллельно развиваются артериальная гипотензия и гемоперфузионные нарушения в большом круге кровообращения.

Тампонада сердца. Повреждение сердца и перикарда может сопровождаться скоплением крови в полости перикарда с развитием тампонады сердца (сдавление сердца скапливающейся кровью).

Острая дыхательная недостаточность. Несмотря на различия патогенеза, любое уменьшение объема (и, соответственно, увеличение внутриплеврального давления) запускает общий патофизиологический механизм: коллапс легкого — повышение давления в его капиллярах — централизация кровотока малого круга (шунтирование) — несоответствие перфузии и вентиляции (невозможность обеспечить адекватный газообмен даже с помощью ИВЛ из-за тяжелых нарушений циркуляторного звена газообмена в легочной паренхиме).

Первичная острая дыхательная недостаточность при травме обусловлена нарушением каркасности грудной клетки, пневмотораксом, гемотораксом, нарушением проходимости дыхательных путей: аспирационный синдром, бронхоспазм, повреждение бронхов, их обструкция инородными телами (последствия проникновения инородных тел в органы грудной полости не рассматриваются в настоящей КР). Наиболее важную роль в патогенезе острой вентиляционной дыхательной недостаточности играет повышение давления в плевральной полости (вне зависимости от его этиологии) — пневмо- и гемоторакс, большая гематома средостения или внутрилегочная гематома, дислокация органов брюшной полости в плевральную при разрыве диафрагмы и т. д. Гиперкапническая дыхательная недостаточность возникает при гиповентиляции, увеличении функционального мертвого пространства, увеличении продукции углекислоты. Гипоксическая дыхательная недостаточность развивается при нарушении диффузионной способности альвеол и при шунтировании крови в легких, интерстициальном отеке.

Вторичная дыхательная недостаточность связана с развившимися после травмы патологическими состояниями сердечно-легочной системы: кардиогенным отеком легких, эмболией легочной артерии, респираторным дистресс-синдромом, тяжелыми пневмониями (не рассматриваются в настоящей КР).

Бронхообструктивный синдром. Ключевым моментом патогенеза являются отек, дискинезия и закупорка бронхиол слюной, мокротой, содержимым желудка и кровью. Дыхательная мускулатура выполняет колоссальную, но неэффективную работу, расходуя огромное количество кислорода, нарастает гипоксия, респираторный ацидоз, метаболический алкалоз. Нарушение дренажа при бронхообструктивном синдроме проходит три стадии: компенсированная бронхорея (растет и продукция и выведение мокроты), декомпенсированная бронхорея (продукция мокроты растет, а мукоцилиарный механизм не справляется с ее транспортом) и обструкция: реологические свойства мокроты изменяются настолько, что возникают рефлюкс и блокада дыхательных путей. Обтурация бронха приводит к спадению (ателектазу) соответствующей части легкого.

Травматический шок (относится к жизнеугрожающим последствиям ЗТГ и не рассматривается в данной КР). Он является одним из ключевых патологических процессов при тяжелой травме. Шоковые состояния, независимо от их причин, в финальной стадии проявляются одинаково. Наблюдается нарушение реологических свойств крови, ее депонирование и секвестрация в капиллярах, гиповолемия с синдромом «малого выброса», ишемия тканей с фатальными нарушениями метаболизма.

Полиорганная недостаточность. Прогрессирование описанных патологических процессов сердечно-легочной системы опосредованно через гипоксию и гипоксемию запускает развитие полиорганной недостаточности: надпочечниковой, печеночно-почечной и других (не рассматриваются в настоящей КР).

Переломы ребер

Переломы ребер возникают в результате ударов, падений на выступающие предметы, а также вследствие сдавления грудной клетки.

Патология характеризуется определенными морфологическими особенностями. В первые сутки с момента травмы макроскопически в зоне перелома ребер отмечается образование межотломковой гематомы, отек и имбибиция кровью окружающих тканей. Микроскопически выявляются множественные лимфоидные и гистиоцитарные клеточные элементы на фоне небольшого количества неоформленного межклеточного вещества.

На вторые сутки в зоне перелома происходят изменения в межотломковой гематоме, выявляется мягкая темно-красно-коричневая масса, без четких границ. На отломках ребер определяются характерные изменения: «задир» и отслойка надкостницы на 2–4 мм с каждого края; формирование поднадкостничной гематомы, за счет чего происходит смещение и сжатие губчатого вещества ребра на глубину до 4–6 мм, в основном на позвоночном конце. При микроскопии в зоне перелома выявляются множество

малодифференцированных соединительнотканных клеток, которые образовывают тяжеподобные структуры неправильной формы. В периостальной зоне наблюдается утолщение и потеря четкой структуры надкостницы с выраженным капиллярным стазом и полнокровием вен в местах ее отслойки. Через пять суток после травмы при продолжающемся движении отломков ребер в зоне перелома появляются характерные пластические деформации поверхностей трения костей. Это так называемый «натир» — участок уплотненной костной ткани. На месте межотломковой гематомы наблюдается рост грануляционной ткани с единичными фибробластическими клетками. По линии демаркации межотломковой гематомы появляется лейколимфоцитарный вал с пазушным рассасыванием поврежденных участков компактной костной ткани за местом «натира» со стороны эндоста. На 14-е сутки наблюдается дальнейшая интенсивная резорбция костной ткани с формированием четкой «резорбционной борозды» сразу за участком уплотнения («натира») на поверхности компактной пластинки прикраевого участка отломка ребра. Это свидетельствует об отслойке участка «натира», который в последующем частично рассасывается и является основой для образования первичной костной мозоли. При морфологическом исследовании зон перелома ребер спустя 21 сутки четко определяются костные балки, частично заполняющие межотломковую щель. То есть на 1, 2, 5 сутки после травмы каких-либо морфологически значимых изменений в зоне перелома, направленных на его стабилизацию, не выявляется. При сохраняющемся дыхании более 5 суток, отмечается задержка образования первичной костной мозоли и усиленная резорбция костной ткани в месте перелома. Сохраняющаяся нестабильность грудной клетки вызывает «задир» и отслойку надкостницы на 4–6 мм с образованием поднадкостничной гематомы, что влечет за собой нарушение микроциркуляции в приграничных участках перелома ребра. В результате этого в прикраевой зоне перелома практически прекращается питание кости, а предшествующий контакт отломков в этой зоне сопровождается ее уплотнением и некрозом костной ткани с последующим активным пазушным рассасыванием.

Сравнение участков тканей вокруг изолированных переломов ребер с тканями вокруг фрагментированных переломов показывает, что активация остеобластов, свидетельствующая о пролиферации клеточных элементов в них, происходит на 7–9 суток позже, чем при единичных переломах. Это обусловлено тем, что при сохранении движения фрагментов ребер происходит дополнительное повреждение новообразованных балочных структур, а поэтому последние при формировании плотной костной мозоли претерпевают двойную перестройку под влиянием нагрузок в зоне перелома.

Флотирующие переломы ребер (реберный клапан)

Флотирующие переломы ребер — особая и нечасто встречающаяся ситуация, при которой выявляют множественные (2 и более) переломы двух и более ребер, включая хондрокостальные сочленения, что приводит к отделению части грудной стенки от остального скелета (т.е. нарушению каркаса). При дыхании наблюдается парадоксальное по отношению к остальной грудной клетке движение поврежденного участка: «реберная створка» западает при вдохе (при снижении внутригрудного давления) и выбухает при выдохе (при повышениии внутригрудного давления).

Парадоксальное движение грудной клетки приводит к неполному расправлению лёгкого на стороне повреждения. На вдохе из-за западения флотирующего участка внутрилёгочное давление воздуха на стороне повреждения выше, а на выдохе из-за выбухания «реберной створки» ниже, чем в лёгком на здоровой стороне. В связи с этим при дыхании происходит частичное перекачивание воздуха из лёгкого на поражённой стороне в лёгкое на здоровой, а при выдохе — наоборот.

Такое маятникообразное движение воздуха в лёгких приводит к увеличению «мёртвого» пространства и способствует нарастанию гипоксии. Кроме того, разное давление в здоровой и повреждённой половинах грудной клетки, изменяющееся в процессе дыхания, обусловливает смещение органов средостения (в том числе сердца и крупных сосудов) маятникообразного характера, что также способствует развитию сердечно-сосудистых нарушений.

В результате этого более чем в половине случаев развивается острая дыхательная недостаточность, связанная в том числе и с контузией легких и тяжелыми повреждениями средостения, что требует вентиляционной поддержки. Лишь небольшой процент пострадавших с патологической подвижностью грудной стенки может не иметь других сопутствующих повреждений и сохранять удовлетворительное состояние на фоне обезболивающей терапии и дыхательной гимнастики [6].

Закрытая травма грудной клетки часто сопровождается переломом VII-X ребер на участках, расположенных между задней подмышечной и лопаточной линиями. Это объясняется тем, что в этой области грудная клетка наиболее широкая. Особенно тяжело протекает травма груди с нарушением реберного каркаса, двойными переломами ребер, получивших название окончатых или створчатых, образуются «реберные клапаны».

Опасные для жизни расстройства внешнего дыхания возникают при переломе шести и более ребер с одной стороны, когда жизненная емкость легких на стороне поражения уменьшается на 30-40%.

Наиболее тяжелые нарушения возникают при развитии парадоксального дыхания, когда поврежденный участок грудной стенки теряет прочную связь с ее неповрежденным отделом и во время вдоха происходит западение участка грудной клетки в месте образования реберного клапана в связи с возникновением отрицательного давления в плевральной полости. При выдохе же отмечается выбухание участка грудной клетки в месте перелома в связи с повышением давления в плевральной полости. Чем больше размер реберного клапана и чем он мобильнее, тем тяжелее состояние пациента. Также западение флотирующего участка при вдохе способствует попаданию воздуха, насыщенного углекислым газом, из поврежденного легкого в неповрежденное, что обусловливает вентиляционный компонент дыхательной недостаточности. Уменьшение объема плевральной полости при западении грудной стенки и пневмоторакс на стороне повреждения способствуют увеличению внутрилегочного венозно-артериального шунтирования крови.

По локализации переломов ребер различают передний (билатеральный), переднебоковой и заднебоковой реберный клапаны. При образовании переднего билатерального клапана, в котором участвует грудина с реберными хрящами, кроме дыхательных расстройств, возникают сердечно-сосудистые нарушения.

Тяжело переносят пациенты и переднебоковой реберный клапан. Заднебоковой «реберный клапан» протекает легче, так как фиксируется мощным мышечным каркасом спины и горизонтальным положением тела пациента. Множественные переломы ребер часто сопровождаются повреждением легких с развитием гемопневмоторакса, ушибами сердца и легких (см. соответствующие разделы).

Перелом грудины

Перелом грудины является последствием прямой травмы и встречается при тяжелых травмах грудной клетки, т.к. эта кость обычно ломается только при значительном механическом воздействии. Перелом грудины возникает, в основном, при дорожно-транспортных происшествиях, когда при лобовом столкновении автомобиля грудная клетка водителя ударяется о руль или травмируется ремнем безопасности [1].

Травматическая асфиксия

Течение травм груди имеет ряд специфических особенностей, связанных с анатомо-физиологическим строением этой части тела. Жизненно важные органы и крупные кровеносные сосуды груди заключены в костный каркас (грудина, ребра, позвоночник), который имеет защитную функцию, но может и сам вызывать их повреждения.

При внезапном сдавлении груди (например, при прижатии автомобилем к стене) возникает травматическая асфиксия. В условиях рефлекторного спазма голосовой щели резко повышается внутригрудное давление и наступает затруднение оттока крови по системе верхней полой вены из верхней половины тела в правые отделы сердца. Это приводит к выраженному застою крови в венозной сети головы, шеи и надплечья, сопровождающемуся разрывом капилляров, мелких сосудов и образованием мелкоточечных кровоизлияний в мягких тканях, в том числе в коже и слизистых, субконъюнктивально (характерно для травматической асфиксии, что под плотными участками одежды, бюстгальтерами — внутрикожных кровоизлияний нет).

Травматическая асфиксия в первые часы и дни после травмы сопровождается развитием тяжелого состояния и острой дыхательной недостаточности.

Пневмоторакс

В плевральной полости в норме существует отрицательное давление (-5 -7 см вод. ст.), обеспечивающее расправление легких. Поэтому при закрытых травмах груди с повреждением легкого или бронха воздух поступает в плевральную полость и легкое

спадается (возникает закрытый ненапряженный или закрытый напряженный пневмоторакс).

Воздух попадает в плевральную полость при повреждениях висцеральной плевры, легочной паренхимы и воздухоносных путей отломками ребер и/или значительного резкого повышения давления в трахеобронхиальной системе в результате высокоэнергетического механического воздействия на грудную стенку при рефлекторном смыкании голосовых связок.

При закрытом пневмотораксе легкое частично или полностью спадается, легочно- и/или бронхоплевральное сообщение отсутствует.

При открытом внутреннем пневмотораксе легкое частично или полностью спадается, но существует функционирующее легочно- и/или бронхоплевральное сообщение, через которое вдыхаемый воздух осуществляет маятникообразные движения между здоровым легким и плевральной полостью как «мертвым пространством». Возникают гиперкапния, гипоксемия и острая вентиляционная дыхательная, а позже и острая сердечно-сосудистая недостаточность.

При клапанном (напряженном) пневмотораксе поврежденные ткани легкого и/или бронхов выполняют роль вентиля, препятствующего выходу вдыхаемого воздуха из плевральной полости, что приводит к быстрому нарастанию давления в плевральной полости и жизнеугрожающим нарастающим острой вентиляционной дыхательной и острой сердечно-сосудистой недостаточности за счет коллабирования легкого, смещения средостения в противоположную сторону, уменьшения объема здорового легкого, сдавления и перегиба магистральных сосудов средостения, прежде всего полых вен с дефицитом венозного притока крови к сердцу.

Гемоторакс

Закрытое повреждение паренхимы легких сопровождается скоплением крови в плевральной полости (гемоторакс). При повреждении крупных сосудов груди или артерий грудной стенки, которые являются ветвями аорты и подключичной артерии, возникает продолжающееся внутриплевральное кровотечение.

Свернувшийся гемоторакс. Кровотечение в плевральную полость может возникнуть практически при любом повреждении тканей грудной стенки или внутригрудных структур. Кровь, попадающая в плевральную полость, подвергается движению диафрагмы и легкого, что приводит к дефибринированию крови с выпадением фибрина и образованием свертков. В течение нескольких часов после прекращения кровотечения начинается лизис существующих тромбов плевральными ферментами. Однако когда произошло одномоментное излитие большого количества крови, или вследствие посттравматического нарушения функции париетальной плевры, высокой общей коагуляционной активности крови, повышенной активности коагулирующих факторов в содержимом плевральной полости, обусловленных поступлением тромбопластина из поврежденных тканей, лизис

свертка неполон, образование свернувшегося гемоторакса (СГТ) неизбежно. Фибрин и скопившиеся в полости свертки крови организуются с последующей адгезией к плевральным листкам. К седьмым суткам наблюдается ангиобластическая и фибробластическая пролиферация, что приводит к образованию массивных плотных наслоений как вокруг спавшегося легкого, так и на листках измененной париетальной плевры. Исходами свернувшегося гемоторакса являются полная спонтанная реабсорбция в течение нескольких недель, прогрессирование до фиброторакса и развития ригидного легкого или инфицирование с возникновением эмпиемы плевры [7,8].

Свернувшийся гемоторакс формируется в течение 1-2 суток после остановки кровотечения в плевральную полость при закрытой травме груди. Образованию сгустков в нижних или задненижних отделах плевральной полости способствует поздняя диагностика и позднее устранение гемоторакса, неадекватное дренирование плевральной полости и длительное нерасправление легкого.

Иная травма легкого (легких), травма крупных бронхов, трахеи (грудного отдела)

Ушиб легких возникает в результате передачи кинетической энергии грудной стенки паренхиме легких. Ушиб легкого — это наиболее частая травма, связанная с переломами костей [9]. В результате ушиба в легочной ткани возникает кровоизлияние, развивается воспаление, в первую очередь проявляющееся отеком поврежденной паренхимы легких. Кровотечение и отек вызывают серьезные функциональные изменения, в частности гипоксию, которая может привести к деструкции паренхимы, достигающей своего максимума в течение первых 24 часов после травмы [10]. Кроме того, в результате повреждения легочной ткани высвобождается большое количество медиаторов воспаления, что приводит к снижению иммунной резистентности, повышая риск развития пневмонии [11-14].

Механизмы разрыва грудного отдела трахеи и крупных бронхов: 1) внезапное сдавление грудной клетки в переднезаднем направлении (например, удар о рулевое колесо при ДТП); 2) разрыв при быстром замедлении (падение с высоты на ноги); 3) тяжелое компрессионное повреждение при сомкнутых голосовых связках [15].

Травма кровеносных сосудов груди

Наиболее частые причины повреждений крупных сосудов груди — лобовые и боковые автомобильные столкновения, падения с высоты более 10 метров, несчастные случаи в альпинизме, конном и горнолыжном спорте.

Механизмы закрытого повреждения сосудов груди включают: 1) действие сдвигающих сил между относительной подвижной и фиксированной частями сосуда; 2) повреждение и/или сдавление сосуда отломками костных структур (ребер, грудины, лопатки, грудных позвонков); 3) выраженную внутрипросветную (внутрисосудистую) гипертензию в момент удара. Повреждение грудной аорты по первому механизму носит

название «децелерационный синдром» (синдром резкого снижения скорости), когда в 90% случаев повреждение располагается в перешейке аорты (на 1,5-2 см дистальнее устья левой подключичной артерии), там, где сосуд фиксирован аортальной связкой.

При закрытой травме стенка сосуда может повреждаться частично (разрыв только интимы, аналогично расслоению аорты), но чаще повреждение затрагивает всю толщу стенки, вовлекая или всю, или часть окружности и напоминая разрыв аневризмы аорты. При таких разрывах в считанные минуты развивается тампонада сердца и/или тотальный гемоторакс, что практически в 80% случаев заканчивается летальным исходом на месте происшествия. Гораздо реже окружающие ткани (например, плевра) могут сдерживать профузное кровотечение и предотвращать мгновенную смерть пациентов, у 6-20% из них впоследствии формируется стабильная ложная аневризма.

Травма сердца

Фактически, любой механизм, который передает кинетическую энергию сердцу, может вызвать его повреждение: тяжелая травма груди вследствие высокоскоростного столкновения автомобилей, удар в грудину тупым предметом, падение с высоты, воздействие ударной волны взрыва, «агрессивная» сердечно-легочная реанимация. Нередко при ЗТГ встречаются повреждения сердца по типу ранения острыми отломками ребер (прокол и травматическая перфорация). Механическое воздействие на грудную клетку вызывает кровоизлияние в миокард, под эпикард или под эндокард. Величина кровоизлияния в миокард (и его разрыв) зависит от степени наполнения камер сердца кровью в момент травмы. Гидравлическое действие в систолу вызывает более тяжелое повреждение сердца, чем в диастолу. Возможны разрывы и размозжения мышечных волокон, кровотечения из поврежденных сосудов и формирование тампонады. Ушиб сердца может возникнуть и без повреждения костного скелета груди. В результате кровоизлияния в миокард может произойти сдавление коронарного сосуда и развитие инфаркта миокарда. Последний может возникнуть и в случае образования тромба на поврежденной интиме коронарной артерии.

Травма диафрагмы

В настоящее время 80-90% закрытых диафрагмальных разрывов являются результатом автомобильных аварий. Механизм разрыва связан с градиентом давления между плевральной и брюшной полостями. Боковой удар от автомобильной аварии в 3 раза более вероятен, чем любой другой тип воздействия (например, падение), чтобы вызвать разрыв, так как он может деформировать грудную стенку и сдвигать ипсилатеральную часть диафрагмы. Фронтальный удар от автомобильной аварии может вызвать повышение внутрибрюшного давления, что приводит к длинным радиальным разрывам длиной 5-15 см, чаще в заднебоковом направлении, в ее эмбриологическом слабом месте [16, 17]. При изолированной закрытой травме живота эта патология встречается чаще, чем при аналогичной травме груди – соответственно в 4% и 0,8%. При закрытой травме, вызывающей внезапное повышение внутрибрюшного давления, диафрагма, как наиболее

податливая и тонкая стенка брюшной полости, нередко не выдерживает повышенной нагрузки и разрывается. При сдавлении грудной клетки диафрагма легко прогибается вниз и остается неповрежденной. Только большая деформация груди во фронтальном направлении ведет к перерастяжению и разрыву диафрагмы. Разрывы диафрагмы слева локализуются значительно чаще, чем справа. Разрыв обеих половин диафрагмы происходит редко.

Травма пищевода (грудного отдела)

Основными механизмами повреждений пищевода являются травма огнестрельным и холодным оружием, кататравма, ДТП. В зависимости от варианта повреждения пищевода клиническая картина по времени разворачивается от нескольких минут до суток. С момента нарушения целостности стенки пищевода (в течение 1 суток) начинают развиваться гнойные осложнения — медиастинит, флегмона шеи, эмпиема плевры. Возможен прорыв медиастинальной плевры с развитием одно- или двустороннего пиопневмоторакса. По мере прогрессирования медиастинита состояние пострадавшего резко ухудшается, развивается синдром системной воспалительной реакции, сепсис, инфекционно-токсический шок, полиорганная недостаточность. Без адекватного лечения смерть пациента наступает на фоне прогрессирующего сепсиса.

Травма иных органов грудной полости

Травма грудного лимфатического протока. Скопление лимфы в плевральной полости приводит к цианозу, тахикардии и другим признакам легочно-сердечной недостаточности. Потеря хилуса сопровождается бледностью, падением массы тела, гиповолемией, гиполипопротеинемией, лимфопенией, иммуносупрессией. Выраженность этих симптомов находится в прямой зависимости от величины хилореи. Несколько более благоприятно протекает левосторонний хилоторакс, при котором накопление жидкости вызывает меньшее смещение средостения из-за податливости левого купола диафрагмы. Легкое на стороне хилоторакса при длительном коллапсе становится ригидным вследствие массивных фибринозных наложений на висцеральной плевре.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Закрытая травма груди в целом

В структуре общего травматизма повреждения груди занимают третье место (до 10%) после травм конечностей и черепно-мозговых травм. Летальность при тяжелой изолированной травме груди достигает 15-30%. У 20% всех погибших при травме имеются травмы груди, которые уступают по частоте только нейротравме [18].

Поверхностная травма, травма связок, мышц, сухожилий грудной клетки

Травмы грудной клетки без повреждения костей встречаются реже таковой с костными повреждениями и представлены массивными кровоизлияниями и гематомами мягких тканей грудной стенки.

Переломы ребер

Переломы ребер диагностируются у всех пациентов с повреждением костей грудной клетки, причем рентгенонегативными при рутинной рентгенографии легких являются 25,9% из них. Двойные переломы ребер имеются у 23,7% пациентов, исключая пациентов с реберным клапаном (14%). Переломы ребер составляют 5-15% всех переломов [19]. Чаще встречаются переломы с 3-го по 9-е ребро [20]. Переломы первых 3 ребер, как правило, вызывают тяжелую травму с возможным повреждением средостения, неврологическими, сосудистыми и экстраторакальными повреждениями. При переломах нижних ребер (ниже 8-го) возможны сопутствующие абдоминальные повреждения.

Флотирующие переломы ребер (реберный клапан)

Закрытая травма грудной клетки часто (в 75% случаев) сопровождается переломом VII-X ребер на участках, расположенных между задней подмышечной и лопаточной линиями. У 5-13% пациентов с травмой груди развивается реберный клапан. При ЗТГ флотирующие переломы ребер встречаются в 10-20% случаев и имеют летальность от 12,5 до 33 % — частично за счет тяжести сопутствующих повреждений [21,22]. Флотирующие переломы встречаются чаще у взрослых пациентов, чем у детей. Это связано с большей эластичностью реберного каркаса у лиц молодого возраста, поэтому у них могут происходить переломы кортикальной пластинки ребра по выпуклой поверхности (неполный перелом по типу «зелёной ветки»).

Перелом грудины

Перелом грудины возникает, в основном, при дорожно-транспортных происшествиях (в 3% случаев всех аварий) [23,24].

Пневмоторакс, гемоторакс, гемопневмоторакс

Частота пневмоторакса при изолированной ЗТГ составляет от 20 до 40% [25,26]. Гемоторакс выявляется у 8,1% пациентов, гемопневмоторакс — у 39,3%, а пневмоторакс без гемоторакса — только у 10,2%. Травматический гемоторакс встречается у 25 — 59,9% пострадавших, при этом встречаемость свернувшегося гемоторакса варьируется от 4% до 30% [27,28]. Малый гемоторакс имеется у каждого пятого пациента, средний — у каждого восьмого, большой и тотальный — у каждого седьмого. У части пациентов патология представлена повреждением легких отломками ребер с формированием закрытого пневмоторакса. У большинства из них пневмоторакс и гемопневмоторакс является средним и большим, а у 7% — напряженным [29].

Иная травма легкого (легких), травма крупных бронхов, трахеи (грудного отдела)

У большинства (почти у 60%) пациентов диагностируются одновременные повреждения легких (ушибы и разрывы) и сердца (ушибы). Более чем у трети других травмируются только легкие. В случае тяжелой тупой травмы грудной клетки всегда следует предполагать наличие ушиба легкого, частота которого составляет от 17% до 75% [30,31]. Частота разрыва легких при закрытой травме грудной клетки колеблется от 4,4% до 12% [31–33]. Частота разрывов грудного отдела трахеи и крупных бронхов в клинике составляет от 0,8% до 5%, однако большая часть пострадавших погибают на месте получения травмы ввиду несовместимых с жизнью повреждений. Уровень догоспитальной летальности достигает 81% [34–36].

Травма кровеносных сосудов груди

Частота повреждений кровеносных сосудов груди при закрытой травме составляет 0,9-5,2%. Среди них наиболее часто повреждаются грудная аорта, безымянная артерия, легочные и полые вены. Не более 20% пациентов с травмой крупных сосудов груди доставляются живыми в стационар, а среди госпитализированных летальность составляет 60-80%. Треть пациентов умирают от тяжелых сочетанных повреждений (ЦНС, травма таза).

Травма сердца

Травма сердца при ЗТГ встречается в 14-54% случаев, из них у 13-32% пациентов наблюдаются наружные и внутренние разрывы (камер, клапанов, сосочковых мышц, сухожильных хорд, перегородок, коронарных артерий и перикарда), а в остальных случаях — ушибы миокарда. Правые отделы сердца (ушко, предсердие) разрываются в 5-7 раз чаще левых. У пациентов с закрытой травмой сердца также встречаются переломы ребер и грудины (18–69%) гемоторакс (7–64%), ушиб легких (6-58%), пневмоторакс (7–40%), флотация грудной стенки (4–38%), повреждение аорты и/или других крупных сосудов (20–40%), спинальная травма (10–20). Госпитальная летальность при разрывах сердца достигает 91,5%, при ушибах — 31%.

Травма диафрагмы

Закрытые повреждения диафрагмы встречаются при ЗТГ в 5,6% случаев, при закрытой травме живота — в 4,0% случаев [37–40].

Левосторонние повреждения диафрагмы составляют 60-70% случаев. Возможно, это связано с той защитой, которую оказывает печень, либо со слабостью левой половины диафрагмы. Эти травмы чаще всего сопровождаются повреждениями желудка, толстой кишки и селезенки [41]. Правосторонние разрывы составляют 30-40%, но сопровождаются более серьезными травмами, поскольку требуют более высокой энергии воздействия (столкновение высокоскоростных автомобилей), и приводят к большей гемодинамической

нестабильности пациентов. При этом обычно повреждается печень или толстая кишка. Правосторонние разрывы сопровождаются большей летальностью и более низким уровнем выживаемости пациентов до установления правильного диагноза в стационаре [39]. Только в 3% случаев травма диафрагмы является двусторонней [42]. Повреждения диафрагмы часто связаны с повреждениями аорты, почек, полых органов, печени, легких, селезенки, таза и ребер и тяжелыми осложнениями (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, гемопневмоторакс, пневмония, респираторный дистресс-синдром, сепсис) со смертностью в 20% [39].

Травма пищевода (грудного отдела)

При анализе публикаций как отечественных, так и зарубежных авторов отмечено, что в настоящий момент не существует значимых рандомизированных исследований в данной области, что вполне объяснимо, учитывая специфику патологии и крайнюю разнородность групп пациентов. В подавляющем большинстве публикаций, как проспективных, так и ретроспективных, количество пациентов редко превышает 20 наблюдений. Различия объясняются тем, что авторы публикаций работают в специализированных клиниках с различной системой маршрутизации пациентов.

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

В данной клинической рекомендации представлена информация по ЗТГ:

• закрытая поверхностная травма грудной клетки: ушиб молочной железы **(S20.0),** другие и неуточненные поверхностные травмы молочной железы **(S20.1)**, ушиб грудной клетки **(S20.2),** другие поверхностные травмы передней **(S20.3)** и задней **(S20.4)** стенки грудной клетки, множественные поверхностные травмы грудной клетки **(S20.7),** поверхностные травмы другой и неуточненной части грудной клетки, в том числе стенки грудной клетки без дополнительного уточнения **(S20.8);**

• закрытая скелетно-мышечная травма груди, за исключением повреждений грудного отдела позвоночника, ключицы, лопатки, плечевого сустава: закрытый перелом грудины **(S22.2),** ребра **(S22.3),** множественные переломы ребер **(S22.4),** флотирующие переломы ребер (реберный клапан, западающая грудная клетка) **(S22.5),** растяжение и перенапряжение связочного аппарата ребер и грудины **(S23.4),** закрытая травма мышцы и сухожилия на уровне грудной клетки **(S29.0);**

• закрытые изолированные повреждения внутренних органов груди, за исключением травмы нервов и спинного мозга в грудном отделе и травм подмышечной впадины: закрытая травма грудного отдела аорты **(S25.0),** травма безымянной или подключичной артерии **(S25.1),** травма верхней половой вены **(S25.2)**, травма безымянной или подключичной вены **(S25.3),** травма легочных кровеносных сосудов **(S25.4),** травма

межреберных кровеносных сосудов **(S25.5),** травма нескольких кровеносных сосудов грудного отдела **(S25.7),** травма других кровеносных сосудов грудного отдела (**S25.8),** травма неуточненного кровеносного сосуда грудного отдела **(S25.9),** травма сердца с кровоизлиянием в сердечную сумку (гемоперикард) **(S26.0),** другие травмы сердца **(S26.8),** травма сердца неуточнённая **(S26.9)** закрытый травматический пневмоторакс **(S27.0)**, гемоторакс **(S27.1),** гемопневмоторакс **(S27.2)**, закрытая травма бронхов **(S27.4),** грудного отдела трахеи **(S27.5),** плевры **(S27.6)** и другие закрытые травмы легкого **(S27.3),** закрытая травма диафрагмы, лимфатического грудного протока, грудного отдела пищевода, вилочковой железы и других уточненных органов грудной полости **(S27.8);**

• закрытые множественные травмы органов грудной полости **(S27.7),** закрытые множественные травмы груди **(S29.7),** закрытая изолированная травма неуточненного органа грудной полости **(S27.9),** травматическая асфиксия, размозжение грудной клетки, раздавленная грудная клетка **(S28.0),** другие уточненные закрытые травмы груди **(S29.8),** ЗТГ неуточненная **(S29.9).**

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Закрытая травма груди в целом

ЗТГ бывает с переломами и без переломов костей грудной стенки, с повреждением и без повреждения внутренних органов.

Классификация закрытых травм груди (по П.А. Куприянову [43], Е.А. Вагнеру [44] с изменениями)

Повреждения костного каркаса	Характер стабильности грудной стенки	Повреждения внутренних органов	Последствия травмы	Жизнеугрожающие последствия травмы	Осложнения
Без переломов костей (ушиб передней грудной стенки) С переломами: - рёбер - множественными - двухсторонними - двойными - грудины - ключицы - лопатки	С множественными двойными (фрагментарными) переломами рёбер, в т.ч. с образованием рёберного клапана: - переднего, - переднебокового, - заднебокового.	С повреждением: -лёгкого, -трахеи, -бронха, -сердца и перикарда, - магистральных сосудов. Ушиб лёгкого Ушиб сердца	Пневмоторакс Гемоторакс Гемопневмоторакс Эмфизема средостения Бронхообструктивный синдром	Тампонада сердца Продолжающееся внутриплевральное кровотечение Напряжённый пневмоторакс Рёберный клапан	Местные: абсцессы и флегмоны грудной стенки; хондриты, остеомиелиты повреждённых рёбер и грудины), бронхиальные свищи; Висцеральные: эмпиема плевры, абсцесс и гангрена лёгкого, пневмония, медиастинит, перикардит; Генерализованн

					ые: сепсис, тяжелый сепсис, септический шок.

Флотирующие переломы ребер (реберный клапан)

Различают следующие виды флотирующих переломов:

а) передние двусторонние (передние билатеральные): переломы ребер локализуются по обеим сторонам от грудины на передней поверхности грудной клетки; с позвоночником теряет связь передний отдел грудной клетки;

б) переднебоковые (антеролатеральные): каждое ребро ломается в двух (или более) местах по одну сторону от грудины по передней и боковой поверхности грудной клетки; с позвоночником утрачивает связь переднебоковой отдел грудной клетки;

в) заднебоковые (дорсолатеральные): каждое ребро ломается в двух (или более) местах по одну сторону от позвоночника по задней и боковой поверхности грудной клетки; с позвоночником утрачивает связь заднебоковой или задний отдел грудной клетки;

г) задние двусторонние (задние билатеральные): переломы ребер локализуются по обеим сторонам от позвоночника по задней поверхности грудной клетки.

Пневмоторакс

При ЗТГ пневмоторакс может быть закрытым и напряженным (клапанным). Закрытый пневмоторакс может быть малым (ограниченным) (легкое коллабировано на 1/3 своего объёма), средним (лёгкое коллабировано на 1/2 объёма), большим (лёгкое спадается более чем на 1/2 объёма) и тотальным (легкое спадается полностью) [25,45].

Гемоторакс

В зависимости от количества излившейся в плевральную полость крови различают (Куприянов П.А., 1950):

1. Малый гемоторакс (до 500 мл). Кровь чаще всего занимает синусы плевральной полости

2. Средний гемоторакс (от 500 до 1500 мл). Кровь достигает угла лопатки.

3. Большой (тотальный) гемоторакс (более 1500 мл). Кровь располагается выше угла лопатки или занимает всю, или почти всю плевральную полость.

Свернувшийся гемоторакс. В.И. Ковальчук и соавт. (1988) выделили 4 стадии формирования СГТ [46]:

1. Неорганизованный СГТ, когда морфологически имеется масса рыхлого фибрина с преобладанием эритроцитов, слабо спаянная с листками плевры. Длительность до 3-х суток;

2. Фиксированный СГТ — фибрин с преобладанием лейкоцитов и молодой соединительной тканью, фиксирующей плотную массу к листкам плевры. Срок формирования от 4 до 14 дней;

3. Организованный СГТ — фибрин с преобладанием соединительной ткани, в которой прослеживают образование кровеносных сосудов и которая прочно приращена к листкам плевры. Срок формирования от 14 до 45 дней;

4. Фиброторакс — грубоволокнистая соединительная ткань, прорастающая интерстициальные слои легкого со сморщиванием альвеолярных долек и кальцинозом плевральных сращений. Эта стадия развивается после полутора месяцев существования СГТ и продолжается десятки лет.

Травма кровеносных сосудов груди

При описании травмы сосудов груди выделяют:

- повреждения грудной аорты (восходящая, дуга, перешеек, нисходящая), плечеголовного ствола, левых общей сонной и подключичной артерий, верхней полой вены, внутригрудного отдела нижней полой вены, подключичных, непарной и полунепарной вен, межреберных и внутренних грудных артерий;

- частичный (субадвентициальный) и полный (полнослойный) разрыв стенки сосуда (который сопровождается частичным или полным перерывом окружности), сдавление сосуда (гематомой, костными фрагментами). При повреждении грудной аорты отдельно выделяют 4 типа — тип I (разрыв интимы), тип II (интрамуральная гематома), тип III (псевдоаневризма) и тип IV (разрыв).

Последствия травмы кровеносных сосудов при ЗТГ (не рассматриваются в настоящей КР):

- жизнеугрожающие последствия повреждения в виде продолжающегося внутриплеврального кровотечения, тампонады сердца, острого нарушения мозгового кровообращения, расслоения стенки (аорты, артерий);

- отдаленные последствия в виде формирования ложных аневризм и артериовенозных свищей.

Травма сердца

По морфологии выделяют ушибы сердца, разрывы (которые могут сопровождаться не только повреждением миокарда, но и затрагивать перикард, клапаны, сосочковые мышцы, сухожильные хорды, перегородки, коронарные артерии и проводящие пути), проколы и травматические перфорации.

По клиническому течению выделяют: острые проявления (с тампонадой сердца, с внутриплевральным кровотечением и с кардиогенным шоком) — приводят к немедленному или быстрому летальному исходу; и подострые проявления (подострая тампонада сердца, инфаркт миокарда, клапанная регургитация, внутрисердечные шунты, аритмии) — вызывают гемодинамические нарушения с развитием острой сердечнососудистой недостаточности. Поздние проявления (осложнения) травмы сердца (не рассматриваются в настоящей КР): стойкие аритмии, клапанная недостаточность, аневризмы, перегородочные шунты, что в совокупности приводит к развитию хронической сердечной недостаточности.

Перспективными для использования в практике является разделение тяжести повреждений сердца [47,48].

Травма диафрагмы

Классификация разрыва диафрагмы при закрытой травме:

1. По локализации разрывов: мышечная часть, сухожильная часть, мышечная и сухожильные части.

2. По форме разрыва: линейный, звездчатый.

3. По степени тяжести:

I — линейный или звездчатый разрыв до 5 см,

II — линейный или звездчатый разрыв 6 — 10 см,

III — линейный или звездчатый разрыв более 10 см,

IV — отрыв диафрагмы от грудной стенки или переход разрыва на перикард.

Сразу после разрыва диафрагмы начинает формироваться посттравматическая диафрагмальная грыжа, которая в своем развитии проходит три фазы:

а) острая фаза: во время повреждения диафрагмы, но клинические проявления чаще определяются сочетанными повреждениями внутренних органов;

б) отсроченная фаза (если диагноз не поставлен на ранней стадии и состояние пациента относительно стабилизировалось): начинается процесс грыжеобразования, который сопровождается преходящими клиническими симптомами со стороны органов брюшной и грудной полостей либо может протекать бессимптомно;

в) обструктивная фаза: осложнения длительного существования диафрагмальной грыжи (ишемия, некроз, ущемление, прободение органов грыжевого содержимого) [49].

Травма пищевода (грудного отдела)

Всеобщее многообразие травм пищевода (как рассматриваемых в рамках настоящей КР, так и иных) классифицируется следующим образом.

Классификация 1

Внутренние (закрытые) — повреждения со стороны слизистой оболочки

Наружные (открытые) — со стороны соединительнотканной оболочки или брюшины. Как правило, сопровождаются повреждением кожных покровов тела при ранениях шеи, грудной клетки и живота.

Классификация 2

I. По этиологии повреждения:

1. Механические (тупыми предметами, холодным и огнестрельным оружием).

2. Физические (в результате воздействия высокого барометрического давления, лучистой энергии, высоких и низких температур).

3. Химические (ожоги кислотами, щелочами, маслянистыми жидкостями, солями тяжелых металлов, этиловым спиртом и его суррогатами).

4. Биологические (вследствие распада опухолей, острых и хронических неспецифических и специфических воспалительных и невоспалительных заболеваний пищевода и соседних органов).

II. По глубине и объему повреждения:

• Частичное повреждение стенки пищевода (с сохранением слизистой или мышечной оболочки в зависимости от направления действия повреждающего фактора).

• Полное (сквозное) повреждение

• Единичные или множественные повреждения

III. По времени, прошедшего с момента травмы:

• Ранние — до 24 часов.

• Поздние — более суток.

IV. По фазам клинического течения:

1. Шок (4-5 часов).

2. Мнимое благополучие (6-36 часов).

3. Гнойные осложнения (свыше 36 часов).

V. По уровню поврежденных отделов пищевода (классификации Бромбарта 1956 г. [50]):

1. Шейный сегмент.

2. Трахеальный сегмент.

3. Ретроперикардиальный сегмент.

4. Наддиафрагмальный сегмент.

5. Абдоминальный сегмент.

VI. По характеру возникающих осложнений:

1. Пневмоторакс.

2. Пневмомедиастинум

3. Гематоракс.

4. Плеврит (односторонний, двухсторонний).

5. Флегмона шеи.

6. Эмпиема плевры (ограниченная, распространенная).

7. Медиастинит (ограниченный, диффузный).

8. Перикардит.

9. Перитонит (ограниченный, распространенный).

10. Свищи (пищеводно-трахеальные, пищеводно-бронхиальные, пищеводно-плевропульмональные, пищеводно-плевроторакальные, пищеводно-аортальные).

Травма иных органов грудной полости

Травма грудного лимфатического протока. Травматический хилоторакс, непосредственно связанный с травмой грудного лимфатического протока, не имеет собственной классификации и является частью более общей классификации хилоторакса, которая может быть полезна практикующему врачу.

Классификация хилоторакса по T.R. DeMeester [51] (по Перельману М.И., Седовой Т.Н., Паршину В.Д. [52])

1. Врожденный: атрезия грудного протока; торакальная фистула между протоком и плевральной полостью; родовая травма.

2. Травматический: закрытая травма; открытая травма.

3. Послеоперационный: а) шейный (удаление лимфатических узлов, радикальная шейная диссекция); б) грудной (после перевязки Баталова протока, аортокоронарное шунтирование, устранение коакртации аорты, эзофагэктомия, резекция аневризмы грудного отдела аорты, удаление опухоли средостения, пневмонэктомия или лобэктомия, операции на левой подключичной артерии, симпатэктомия); в) брюшной (симпатэктомия, радикальная лимфаденэктомия).

4. Диагностические процедуры: катетеризация подключичных вен, катетеризация левых отделов сердца.

5. Опухоли: злокачественные, доброкачественные.

6. Инфекции: туберкулезный лимфаденит, неспецифический медиастинит, восходящий лимфангоит.

7. Прочие: венозный тромбоз (левая подключичная или яремная вены, верхняя полая вена); вторичный из хилезного асцита; панкреатит; идиопатический.

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

Закрытая травма груди в целом

При травме груди выделяют 3 ведущих синдрома: болевой синдром (боль сопровождает костную травму и пневмоторакс в 100% случаях), синдром кровопотери (связан с повреждениями крупных и межреберных сосудов, внутренних органов грудной клетки), синдром острой дыхательной недостаточности (его причины многообразны: боль

при переломе ребер и разрыве париетальной плевры, реберный клапан, разрыв легкого, гемоторакс, пневмоторакс, ателектаз легкого, повреждения диафрагмы, ушиб легкого и внутрилегочные гематомы, нарушение проходимости трахеи и бронхов вследствие скопления в них мокроты и крови, бронхоспазм, разрыв бронхов, ларингоспазм, центральные нарушения дыхания (угнетение дыхательного центра). Характерные жалобы: боль в области груди, кашель (сухой или с мокротой), одышка, кровохарканье, головокружение, общая слабость, нарушение глотания и фонации, потеря сознания.

При пальпации грудной клетки определяют эмфизему мягких тканей, уменьшение или отсутствие голосового дрожания, деформацию грудной стенки, патологическую подвижность ребер, грудины, болезненность в области переломов, тахикардию. Пальпаторно выявляется болезненность и патологическая подвижность в местах переломов ребер, грудины, ключицы; специфическая крепитация («хруст снега») при подкожной эмфиземе.

Перкуторно определяется коробочный звук при пневмотораксе, укорочение перкуторного звука при гемотораксе. Также перкуссия дает возможность установить наличие воздуха и жидкости в плевральной полости, расширение и смещение средостения и сердечной тупости. Необходимо помнить, что перкуторный звук над эмфизематозными тканями отличается тимпаническим оттенком. Для пневмоторакса характерен тимпанит со смещением средостения в здоровую сторону. Большой гемоторакс проявляется тупым перкуторным звуком со смещением средостения в здоровую сторону. Средний и малый гемоторакс, экстраплевральные и межмышечные гематомы перкуторно неразличимы. Значительные ателектазы характеризуются притуплением легочного звука со смещением средостения в больную сторону. Для эмфиземы средостения характерен коробочный звук и сужение границ сердечной тупости. Аускультативно отмечается ослабление или отсутствие дыхания как при пневмотораксе, так и при гемотораксе.

Аускультация дает возможность установить повреждение легкого по ослаблению или отсутствию дыхательных шумов, изменению их характера, появлению хрипов, шума трения плевры. Выслушивание сердца позволяет выявить его повреждения по приглушению тонов, тахикардии, аритмии, появлению сердечных шумов. Выслушивание звуков кишечной перистальтики над плевральной полостью является признаком повреждения диафрагмы.

Переломы ребер

При оценке частоты дыхательных движений, аускультации легких выявляется ослабление или полное отсутствие дыхания, а также других клинических признаков гиповентиляции лёгких [44].

При сборе жалоб, анамнеза и по данным физикального обследования отмечаются:

- выраженная боль в грудной клетке (наибольшая — в месте перелома), усиливающаяся при глубоком дыхании и кашле;

- поверхностное дыхание, что увеличивает риск развития пневмонии как осложнения;

- отставание грудной клетки в акте дыхания на стороне поражения;

- отек мягких тканей в месте перелома;

- болезненность при пальпации в области перелома, нередко крепитация и деформация в виде «ступеньки»;

- симптом «прерванного вдоха» — прерывание попытки сделать глубокий вдох из-за боли (не возникает при ушибе грудной клетки);

- симптом осевых нагрузок — при поочерёдном сдавливании грудной клетки в сагиттальной и фронтальной плоскостях боль возникает в области дефекта кости, а не в месте сдавления.

В ряде случаев визуализация места перелома (переломов) при дальнейшей рентгенографии ребер может быть затруднена.

При переломах 1-го и 2-го ребер осмотр и обследование должны быть направлены на исключение сопутствующих повреждений сосудов и нервных структур.

При переломах ребер возможны осложнения, а именно:

- повреждение лёгкого сломанным ребром с развитием кровохарканья, подкожной эмфиземы, пневмоторакса, гемоторакса;

- повреждение межреберных сосудов, печени, селезёнки сломанным ребром с развитием гемоторакса, гемоперикарда, гемоперитонеума;

- повреждение органов желудочно-кишечного тракта с развитием клиники перфорации полого органа;

- флотация участка грудной стенки (реберный клапан) с развитием дыхательной недостаточности;

- плевропульмональный шок;

- инфекционные осложнения (пневмония, гнойный плеврит).

Флотирующие переломы ребер (реберный клапан)

Клинические проявления при тяжелых закрытых повреждениях груди связаны с возникновением ряда морфологических и функциональных изменений в организме

пациента, к которым в первую очередь относятся: расстройство внешнего дыхания, нарушение кровообращения и развитие плевропульмонального шока.

Расстройство внешнего дыхания обусловлено развитием патологических изменений в тканях органов грудной клетки (ОГК), а также сильными болями в области грудной клетки, нарушающими ее экскурсию, и проявляется развитием гипоксии, выражающейся симптомами легочно-сердечной недостаточности. Нарушение дыхания и кровообращения еще более усугубляется при скоплении в плевральной полости воздуха или крови. При большом массиве повреждений тканей грудной клетки и ее органов, сопровождающемся кровопотерей, часто возникает картина шока.

При флотирующих переломах клиническая картина и тяжесть состояния пациента определяется положением и размерами «реберной створки», а также амплитудой колебаний: чем больше и мобильнее «створка», тем тяжелее состояние пациента. Нефиксированные флотирующие участки ребер могут смещаться на 4,0–4,7 см, при этом патологическая подвижность у нижних (6–8-го) ребер больше, чем у верхних (3–5-го) ребер [53].

Для своевременной диагностики флотирующих переломов следует обратить внимание на отставание повреждённой половины грудной клетки в акте дыхания, деформацию груди, патологическую подвижность «реберной створки». Причём наибольшая подвижность определяется, когда имеется сочетание флотирующих переломов ребер с переломами ключицы и грудины [54].

Наиболее выраженная клиническая картина отмечается при передних двусторонних и левосторонних переднебоковых створчатых переломах.

Заднебоковой «реберный клапан» также может быть опасен за счет усиления расхождения клапана при сокращении мышц, поднимающих ребра [55,56].

Перелом грудины

При переломе грудины отмечается боль в области грудины, из-за чего затруднено глубокое дыхание. В месте перелома можно обнаружить припухлость и деформацию в виде «ступеньки» из двух скошенных сегментов грудины. При пальпации обнаруживается болезненность и костная крепитация.

Травматическая асфиксия

Особой формой ЗТГ является травматическая асфиксия, возникающая при кратковременном мощном сдавлении грудной клетки в переднезаднем направлении и обусловленная гипертензией в системе верхней полой вены.

Травматическая асфиксия возникает при внезапном сдавлении груди (например, при прижатии пациента автомобилем к стене). В условиях рефлекторного спазма голосовой

щели резко повышается внутригрудное давление и наступает затруднение оттока крови по системе верхней полой вены из верхней половины тела в правые отделы сердца. Это приводит к выраженному застою крови в венозной сети головы, шеи и надплечий, сопровождающемуся разрывом капилляров, мелких сосудов и образованием мелкоточечных кровоизлияний в мягких тканях, в том числе в коже и слизистых.

Травматическая асфиксия в первые часы и дни после травмы сопровождается развитием тяжелого состояния и острой дыхательной недостаточности (ОДН). Клиника травматической асфиксии имеет характерные особенности. Кожа верхней части тела покрыта мелкоточечными кровоизлияниями, местами сливающимися. Особенно выражены субконъюнктивальные кровоизлияния (иногда склеры полностью закрыты гематомой). В местах плотного прилегания одежды (воротник рубашки, бюстгальтер и др.) кровоизлияния на коже отсутствуют, и здесь остаются белые пятна и полосы. В случаях, когда травматическая асфиксия сопровождается множественными переломами ребер и повреждениями легочной паренхимы, ушибом сердца и легких — течение травмы значительно отягощается.

Пневмоторакс

При ограниченном закрытом пневмотораксе общее состояние пациентов, как правило, удовлетворительное. Они жалуются, в основном, на боли в области перелома ребер. Признаки острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности отсутствуют. Аускультативно определяется ослабленное дыхание на стороне повреждения. При среднем и большом пневмотораксе клиника более яркая. Пациент беспокоен, жалуется на боли в груди, одышку в покое. Дыхание учащенное, поверхностное. Пораженная половина груди отстает в акте дыхания. Над ней перкуторно определяется тимпанит, а при аускультации — значительное ослабление или полное отсутствие дыхательных шумов. Пульс частый, слабого наполнения.

Наиболее яркая клиника развивается при клапанном пневмотораксе. Состояние пациентов тяжелое, они беспокойны, испытывают боль, одышку и нехватку воздуха. Положение тела вынужденное, чаще полусидячее. Кожные покровы и видимые слизистые цианотичны. Холодный пот. Видны набухшие шейные вены. Отмечается нарастающая подкожная эмфизема мягких тканей груди с распространением воздуха на шею, лицо (в т.ч. верхние и нижние веки глаз), живот. На стороне повреждения грудная клетка неподвижна, межреберные промежутки расширены, надключичная ямка сглажена или выбухает. Дыхание частое, поверхностное, пациент хватает воздух открытым ртом. Частота дыханий до 40 и более в 1 мин. Имеются тахикардия и гипотония, значительное повышение центрального венозного давления (ЦВД). Перкуторно — тимпанит, аускультативно — полное отсутствие дыхания на стороне повреждения. Имеются смещение сердечного толчка, границ сердечной тупости и максимальной прослушиваемости тонов сердца в здоровую сторону. Явления острой дыхательной недостаточности при кашле и глубоком дыхании быстро прогрессируют.

Гемоторакс. Скопление крови в плевральной полости. Проявляется притуплением перкуторного звука и ослаблением дыхания на стороне повреждения груди. При большом и тотальном гемотораксе развивается клиника острой кровопотери и травматического шока.

Свернувшийся гемоторакс. Симптомы свернувшегося гемоторакса неспецифичны, и проявляются в виде боли в соответствующей стороне грудной клетки, лихорадки, тахикардии, одышки, прогрессирующего ухудшение состояния больных при отсутствии других причин [44]. Характерным физикальным симптомом СГТ являются притупление и ослабление дыхания с пораженной стороны грудной клетки [44]

Травма кровеносных сосудов груди

На основании анамнеза (травматогенеза) повреждение сосудов груди можно заподозрить при лобовом и боковых автомобильных столкновениях, падении с высоты более 10 метров, несчастных случаях при альпинизме, в конном и горнолыжном спорте. Важна информация от врачей скорой помощи (сопровождающих) о преходящем параличе и гемодинамической нестабильности в ходе транспортировки. Из-за тяжести состояния (нередко агонального) активных жалоб пациент с повреждением кровеносных сосудов при ЗТГ не предъявляет. Характерные жалобы: боль за грудиной и в межлопаточной области, общую слабость, нарушения чувствительности и силы движений в конечностях.

Клинически чаще наблюдается типичная картина острой массивной кровопотери (вследствие продолжающегося внутриплеврального кровотечения и/или тотального гемоторакса) и тампонады сердца и/или расслоения (при формировании расслоения аорты), которые диагностируются всеми клиническими методами обследования тяжелых пациентов с травмой груди. Наиболее характерными клиническими признаками повреждений сосудов груди при закрытой травме являются: гипотензия, повышение артериального давления (АД) на верхних конечностях, разница пульса и артериального давления между верхними и нижними конечностями (по типу синдрома коарктации), внешние признаки тяжелой травмы груди (отпечаток руля или протектора шин на грудной стенке), нарастающая гематома надключичных областей и средостения, грубый систолический шум в межлопаточной области, пальпируемые переломы ребер (особенно с 1 по 5), грудины и/или грудных позвонков, «раздавленная» грудь. При интраперикардиальных сосудистых повреждениях имеются классические признаки тампонады сердца.

Травма сердца

Любой механизм, который передает кинетическую энергию сердцу, может вызвать его повреждение: тяжелая травма груди вследствие высокоскоростного столкновения автомобилей, удар в грудину тупым предметом, падение с высоты, воздействие ударной волны при взрыве, «агрессивная» сердечно-легочная реанимация. Из-за тяжести состояния пациенты с травмой сердца жалоб могут не предъявлять. Боль в груди, с иррадиацией в левую лопатку, верхние конечности и нижнюю челюсть, ощущение перебоев и замираний

в работе сердца, отдышка и общая слабость — характерные, но неспецифические симптомы.

В четверти случаев травма сердца остается нераспознанной, поскольку может протекать бессимптомно или маскироваться повреждением других органов груди. При ушибе сердца клинические симптомы нарастают постепенно, и обратное их развитие происходит медленно. Самой частой жалобой является боль в прекардиальной области, которая может возникнуть сразу же или через несколько часов после травмы и быть обусловлена как ушибом грудной стенки, так и переломом ребер с повреждением плевры. Чаще всего боль локализуется в месте ушиба, иногда за грудиной, может иррадиировать в спину, обе руки, челюсть, имитируя стенокардию. Прием нитроглицерина** мало влияет на интенсивность боли. Могут быть также жалобы на ощущение сердцебиения, перебоев в работе сердца, одышку или общую слабость. Характерны тяжелое состояние пострадавшего, непроизвольное мочеиспускание и дефекация.

На основании физикального обследования травму сердца можно заподозрить при наличии ушибов и кровоподтеков на передней грудной стенке, передних переломов ребер и грудины, пульсовой аритмии, классических симптомов тампонады перикарда (резкое расширение/набухание вен шеи, парадоксальный пульс, расширение перкуторных границ сердца, приглушение/глухость сердечных тонов, увеличение центрального венозного давления, артериальная гипертензия). При аускультации сердца также нередко отмечается увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС, иногда шум трения перикарда, маятникообразный ритм или ритм галопа. Основными клиническими проявлениями у пациентов с тампонадой сердца являются артериальная гипотензия, повышение давления в яремной вене и глухость тонов сердца (триада Бека). Часто отмечают нарушения ритма сердца, точный механизм которой неизвестен. При изолированном разрыве перикарда при аускультации может выслушиваться «шум мельничного колеса».

При разрывах миокарда и повреждении внутрисердечных структур симптоматика развивается быстро (в некоторых случаях молниеносно) и проявляется гемодинамической нестабильностью и кардиогенным шоком (вплоть до асистолии). У 5-7% пациентов с разрывами сердца развивается классическая картина тампонады перикарда.

Травма диафрагмы

Клиническая картина разрыва диафрагмы обусловлена двумя группами симптомов, связанными: а) с нарушением движения диафрагмы и компрессионным синдромом за счет органов брюшной полости, перемещенных в грудную клетку, б) смещением органов брюшной полости [57]. Возможно наличие одного или нескольких следующих неспецифических симптомов: одышка, затрудненное дыхание, боль в груди, боль в области плечевого сустава, боль в эпигастрии (усугубляющаяся при приеме пищи), чувство сдавления в животе, тошнота и рвота, дисфагия и регургитация. Перкуторно возможно укорочение легочного тона на стороне повреждения, высокое стояние купола диафрагмы,

смещение средостения в здоровую сторону; при аускультации грудной клетки — ослабление или исчезновение дыхательных шумов, выслушивание тонкокишечных перистальтических шумов. Клинические проявления зависят от размеров, природы и локализации повреждения [58–61]. Более мелкие разрывы и разрывы, локализующиеся в правом куполе диафрагмы, диагностируются довольно трудно и нередко выявляются спустя годы после травмы.

Следует иметь в виду, что симптомы диафрагмальных повреждений часто маскируются травмами других локализаций, требующими немедленных мероприятий [62]. Необходимо учитывать, что диафрагмальные разрывы редко бывают изолированными. Эти пациенты часто имеют сопутствующие травмы груди и/или живота, или могут иметь сопутствующую травму головы или конечностей. У пациентов с травмой диафрагмы тазовые переломы встречаются в 40% случаев, разрыв селезенки — в 25%, разрыв печени — в 25%, разрыв грудной аорты — в 5-10% случаев [63]. Важно помнить сочетание (хотя и редкое) диафрагмального разрыва и разрыва грудной аорты в силу общности механизма травмы. Поэтому, когда один диагноз очевиден, необходимо обязательно дополнительно изучить возможность другого связанного повреждения [63].

У всех пациентов с закрытой травмой груди в качестве проявлений не диагностированного ранее разрыва диафрагмы могут выступать следующие признаки:

- одышка, внезапно (остро) возникшая на фоне относительно стабилизировавшегося после операции состояния или после отключения от аппарата ИВЛ, экспираторная, не купируемая подачей кислорода через носовые катетеры, требующая перевода на ИВЛ;

- тахикардия, ничем не купирующаяся, при исключении в качестве причины гиповолемии или какой-либо сердечной патологии;

- резкое снижение насыщения крови кислородом;

- необходимость увеличения FiO2 во вдыхаемом воздухе у пациента, находящемся на ИВЛ.

Травма пищевода (грудного отдела)

При травме грудного отдела пищевода возможно развитие подкожной эмфиземы на шее, пневмоторакса и/или пневмомедиастинума. Напряженный пневмомедиастинум и пневмоторакс приводит к нарушению витальных функций за счет транслокации средостения с возможной рефлекторной реакцией со стороны возвратных нервов. Пневмогидроторакс развивается в сроки от 1 до 3 суток после повреждения. При дренировании плевральной полости в экссудате не всегда присутствуют слюна, желудочное содержимое, а поэтому геморрагический выпот объясняют травмой груди. При дренировании в таких ситуациях наблюдается временное улучшение состояния и только появление слюны и пищи в дренаже наводит на мысль о разрыве пищевода. У 75% пациентов диагноз устанавливается в сроки более суток от момента начала заболевания.

Характерные жалобы при травме пищевода: локализация и характер боли, гиперсаливация, осиплость или гнусавость голоса. При физикальном осмотре имеют значение состояние мягких тканей шеи и грудной стенки, наличие и распространенность подкожной эмфиземы, локализация ран шеи и груди при ранениях. При оценке в динамике важными показателями являются температура тела, частота дыхания, сердечных сокращений, количество и характер отделяемого по дренажным трубкам, установленным в плевральных полостях и/или средостении и/или клетчаточных пространствах шеи.

Травма иных органов грудной полости

Травма грудного лимфатического протока. Специфических жалоб при повреждении грудного лимфатического протока пациенты не предъявляют. При физикальном обследовании возможно обнаружение следующих находок: бледность, признаки гиповолемии, цианоз, тахикардия и другие проявления сердечно-легочной недостаточности, симптомы скопления жидкости в плевральной полости.

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

Оптимальный диагностический алгоритм при травме подразумевает оперативность постановки диагноза в условиях ограниченного времени. В таких условиях особенную ценность приобретают объективные методы исследования: рентгенологические (включая методы, требующие введения контрастных средств, и компьютерную томографию), ультразвуковые (в том числе допплеровское исследование сосудов и сердца), пункционные, эндоскопические (бронхоскопия, эзофагоскопия, торакоскопия), рентгенэндоваскулярные.

В начале обследования пациента следует проводить посиндромный диагностический поиск. В первую очередь необходимо выявить нарушения жизненно важных функций, обусловливающих тяжесть состояния пациента и создающих прямую угрозу его жизни. Как только такие расстройства установлены, необходимо одновременно проводить посиндромную интенсивную терапию и продолжать диагностические мероприятия. Основным принципом этого этапа диагностики должны быть необходимость и достаточность информации. Объем и продолжительность обследования зависит от уровня компенсации систем дыхания и кровообращения.

Однако очевидно, что целый ряд из требуемых для такого унифицированного диагноза характеристик (особенно анатомических) могут быть окончательно установлены лишь после операции, а сама логика формирования диагноза в экстренной

хирургии травмы требует в первую очередь ответа на вопрос: «Показаны ли пациенту экстренная операция и/или реанимационные мероприятия?». В связи с необходимостью установления точного топического диагноза в короткий промежуток времени следует максимально использовать объективные методы инструментальной диагностики в экстренном порядке. Окончательный клинический диагноз должен отражать все анатомические и патофизиологические аспекты травмы: «ЗТГ (характер травмы), с повреждением (перечисление поврежденных органов и анатомических структур от более тяжелых к менее тяжким); патофизиологическая характеристика травмы (степень шока, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, кровопотери, оценка состояния по шкалам тяжести повреждений — AIS/ISS (Приложение Г1) и др.).

Критерии установления диагноза/состояния:

1) данные исследования субъективного статуса, указывающие на ЗТГ;

2) данные физикального обследования, характерные для ЗТГ (см. раздел 1.6);

3) данные лабораторных диагностических исследований (см. ниже),

4) данные лучевых и инструментальных исследований (см. ниже).

«Золотым стандартом» диагностики полиравмы с возможным повреждением груди является пан-КТ с контрастным усилением [64,65].

2.1 Жалобы и анамнез

Рекомендуется у всех пациентов в диагностических целях определить возможный механизм травмы и время, прошедшее от момента ее получения; выявить наличие или отсутствие жалоб и их динамику [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на травму пищевода в целях ее корректной диагностики производить сбор анамнеза на предмет отсутствия или наличия травмы органов шеи и груди, в том числе получения ранения [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

2.2 Физикальное обследование

Рекомендуется проводить физикальное обследование всем пациентам при поступлении в стационар с целью выявления основных симптомов (см. раздел 1.6 «Клиническая картина») (прием (консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный

или прием (консультация) врача-торакального хирурга первичный, или прием (консультация) врача-хирурга первичный) [25,26,45,66,67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у всех пациентов оценить общее состояние (сознание, самостоятельное дыхание, ЧСС и АД на верхних и нижних конечностях), произвести общий осмотр (без одежды) в диагностических и лечебных целях [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: при травме груди общее состояние может колебаться в широких пределах, от незначительного нарушения до терминального состояния и зависит от тяжести кровопотери и выраженности дыхательной недостаточности.

Рекомендуется всем пациентам оценивать наличие характерных признаков (симптомов) тяжелого состояния [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: симптомами тяжелого состояния пациента являются возбуждение или, наоборот, безучастность, выраженная бледность или цианоз, тахипноэ, кровавые выделения изо рта и носа, набухание шейных вен, эмфизема мягких тканей, парадоксальные дыхательные движения, вынужденное положение больного, деформация грудной клетки, асимметрия, западение или, наоборот, выбухание межреберных промежутков, ребер, грудины, отставание при дыхании, флотация грудной клетки.

Рекомендуется всем пациентам при осмотре проводить пальпацию грудной клетки в диагностических целях [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется всем пациентам при осмотре проводить перкуссию грудной клетки в диагностических целях [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется всем пациентам при осмотре проводить аускультацию грудной клетки в диагностических целях [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется вести диагностический поиск возможной травмы диафрагмы у всех экстренно поступивших пациентов с закрытой травмой груди в целях предотвращения возможных осложнений данного состояния [37–40,69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: диагноз травмы диафрагмы не всегда ставится своевременно. Он был поставлен до операции только в 40-50% случаев при левостороннем и в 0-10% случаев при правостороннем разрыве. У 10-50% пациентов диагноз не устанавливается в первые 24 часа. Именно поэтому травму диафрагмы следует заподозрить у всех экстренно поступивших пациентов с закрытой травмой груди, живота и с сочетанной травмой. При обследовании этой категории пациентов следует сделать акцент на подтверждение или исключение повреждения диафрагмы [37–40,69].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется всем пациентам выполнение общего (клинического) анализа крови и мочи в диагностических целях [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: возможные анемия, тромбоцитопения, снижение гематокрита, лейкоцитоз имеют диагностическое значение при оценке тяжести кровопотери, развитии инфекционных осложнений.

Рекомендуется всем пациентам выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) для оценки состояния свертывающей системы крови [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: обязательными компонентами являются уровень фибриногена, протромбина, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Рекомендуется всем пациентам выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня общего белка, уровнянатрия и калия в крови) с целью оценки функции внутренних органов [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: прочие показатели биохимического анализа крови возможно исследовать на усмотрение лечащего или дежурного врача в иных диагностических целях.

Рекомендуется у всех пациентов исследование уровня тропонинов I и T в крови в диагностических целях [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *повышение тропонина при ЗТГ следует расценивать как признак ушиба сердца. Диагностическое значение имеет измерение активности МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК), которое трудно интерпретировать на фоне других повреждений. Повышенные значения тропонина T и I обладают большей специфичностью в течение 48 часов после травмы, однако интерпретация этих показателей требует осторожности из-за их недостаточной чувствительности и прогностической значимости.*

Рекомендуетсявсем пациентам с ЗТГ, требующим помощи в отделении реанимации и интенсивной терапии, провести исследование уровня молочной кислоты в крови, кислотно-основного состояния и газов крови в диагностических целях [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *снижение напряжения кислорода в артериальной крови до 50 мм рт. ст. при вдыхании пациентом атмосферного воздуха и до 100 мм. рт. ст. при ингаляции чистого кислорода является важным симптомом посттравматической дыхательной недостаточности. Гиперкапния при реберном клапане PaCO2 больше 50 мм рт. ст. позволяет признать реберный клапан функционально значимым [29, 45, 143].*

Рекомендуется всем пациентам с закрытой травмой груди при выявлении экссудата из плевральной полости выполнение исследования данного экссудата с определением чувствительности возбудителя (при его выявлении) к антибиотикам и/или (в зависимости от природы возбудителя и планируемой тактики лечения) иным лекарственным препаратам (микробиологическое (культуральное) исследование плевральной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам) [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется всем пациентам при подтверждении диагноза травматического хилоторакса, являющегося следствием травмы грудного лимфатического протока, выполнить исследование физических свойств плевральной жидкости, биохимическое исследование плевральной жидкости, общий (клинический) анализ плевральной жидкости. [52, 146].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Характерные исследования: окраска по Граму (положительный тест), соотношение холестерин/триглицериды (меньше 1), уровень триглицеридов (больше 1,24 ммоль/л), окраска по Судан 3 (положительный тест), электрофорез (микрохилус) [52].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

В силу объективных трудностей классического клинико-инструментального обследования пациентов в тяжелом состоянии и необходимости получения максимально полной информации о характере травмы в минимально возможные сроки более предпочтительны высокоинформативные методы современной медицинской визуализации — КТ органов грудной полости и комплексное УЗИ внутренних органов. Тем не менее большое значение в диагностике характера травмы груди имеет рентгенография легких в прямой и боковых проекциях (при тяжелом состоянии пациента и соответствующей невозможности выполнить исследование в вертикальном положении — исследование выполняется в положении пациента лежа в латеропозиции).

Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов является одним из наиболее информативных методов верификации анатомического характера травмы. Помимо высокой информативности важным его преимуществом является возможность выполнения исследования пациента в тяжелом состоянии ***ex tempore****, в т.ч. в динамике — без необходимости его транспортировки и «перекладывания» пациента (непосредственно в операционной, реанимации или приемном покое). УЗИ позволяет выявить гемоперикард, гемоторакс, определить преимущественную локализацию внутриплевральных скоплений крови (жидкости) и оптимальную точку для плевральной пункции или дренирования. Помимо этого, УЗИ дает возможность оценить состояние соседних анатомических областей (брюшной полости, шеи, мягких тканей грудной клетки), что дает неоценимые возможности в диагностике сочетанной травмы. Использование УЗИ в режиме допплерографии дает чрезвычайно важную для хирургической тактики информацию о возможной закрытой травме сердца и магистральных сосудов. Возможно использование сокращенного (фокусированного) УЗИ исследования груди (FAST), позволяющего быстро*

выявить пневмо и гемоторакс, гемоперикард, не только врачами ультразвуковой диагностики, но и другими врачами-специалистами.

Компьютерная томография органов грудной полости является самым высокоинформативным методом диагностики повреждений груди. В течение нескольких минут визуализируются переломы ребер, грудины, ключицы, пневмоторакс, гемоторакс, контузия легких, гематомы средостения, субплевральные гематомы, гемоперитонеум и другие повреждения органов соседних анатомических областей. Выполнение КТ-ангиографии грудной аорты дает возможность точно визуализировать место экстравазации контрастных средств, наличие травматических аневризм и точно определить источник кровотечения. Противопоказанием (в т.ч. временным) к выполнению КТ является нестабильное состояние пострадавшего, требующее экстренных лечебных мероприятий.

Бронхоскопия (ФБС) позволяет выявить повреждения трахеи и бронхов, легочное кровотечение, признаки ушиба легких, аспирацию крови или желудочного содержимого. Вместе с тем при диагностической бронхоскопии возможно осуществление ряда лечебных мероприятий: санация трахеобронхиального дерева, эндобронхиальная инстилляция лекарственных препаратов [64]. Эзофагоскопия абсолютно необходима для диагностики повреждений ротоглотки и пищевода. Следует отметить, что при наличии эмфиземы средостения и мягких тканей при отсутствии рентгенологических данных о пневмотораксе абсолютно необходимыми исследованиями являются бронхоскопия и эзофагоскопия для исключения разрыва трахеи, бронхов или пищевода.

Диагностическая торакоскопия дает возможность с точностью до 94% [45, 70] верифицировать анатомический характер травмы (уточнить характер и объем повреждений легкого), установки плевральных дренажей в оптимальном положении.

Закрытая травма груди в целом: рентгенография и компьютерная томография

Рекомендуется всем пациентам с закрытой травмой груди выполнение рентгенографии легких с диагностической целью [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: лучевые методы исследования имеют решающее значение в диагностике травмы грудной клетки. Основным методом является рентгенография легких, которая позволяет установить повреждения ребер, грудины, позвоночника, выявить пневмоторакс и гемоторакс, повреждения легкого, сердца и средостения. При рентгенографии следует оценить наличие, объем и характер пневмоторакса или

гемоторакса; есть ли смещение органов средостения, расширение границ, сглаженность контуров сердца; контуры и уровень стояния диафрагмы; наличие костных повреждений (ребра, ключицы, лопатки, грудина, позвоночник); есть ли изменения в легочной ткани (ателектазы, гиповентиляция, инфильтрация); наличие эмфиземы средостения и мягких тканей; наличие и локализацию инородных тел. Динамическая рентгенография легких является обязательной при всех травмах грудной клетки. Не следует применять прицельную рентгенографию, а только прямой и боковой обзорные снимки с обязательным захватом обеих половин грудной клетки от диафрагмальных синусов до верхушек легких. Для диагностики повреждений легкого, экстраплевральных гематом, гемопневмоторакса необходимы снимки нормальной жесткости. Повреждения костей лучше выявляются на снимках повышенной жесткости в косых проекциях.

Рекомендуется всем пациентам с закрытой травмой груди при наличии технической возможности выполнение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости или спиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких с диагностической целью [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *компьютерная томография, которая обладает высокой диагностической информативностью и точностью в отношении всех видов повреждений грудной клетки и ее органов, позволяет получить полную топическую картину повреждений, измерить плотность и объем патологических образований, является методом выбора в современных условиях. При сочетанной травме рекомендовано выполнить СКТ пяти зон (голова, шея, грудь, живот, таз) [45].*

Рекомендуется у всех пациентов с высокоэнергетической травмой при поступлении дополнительное выполнение в диагностических целях компьютерная томография органов брюшной полости,компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерная томография костей таза, компьютерная томография позвоночника с мультипланарной и трехмерной реконструкцией, компьютерная томография головного мозга, спиральная компьютерная томография шеи [45, 66, 146].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у пациентов с диагностированными при помощи рентгенографии легких пневмотораксе, гемотораксе или гемопневмотораксе перед выполнением КТ органов грудной полости дренировать плевральную полость (дренирование плевральной плоскости) двумя дренажами большого (до 12 мм) диаметра [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у пациентов с подозрением на продолжающееся неинтенсивное внутреннее кровотечение или объективными данными за его наличие проведение КТ органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием с целью верификации характера и особенностей кровотечения [45, 68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: *наличие жизнеугрожающих состояний (интенсивное кровотечение, дыхательная недостаточность и иные), является основанием для отсрочки данного исследования на период после проведения экстренных оперативных вмешательств и стабилизации показателей центральной гемодинамики.*

Рекомендуется выполнение КТ органов грудной полости и КТ органов брюшной полости с диагностической целью всем пациентам с подозрением на повреждение диафрагмы (при наличии технической возможности) [45, 71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: *следует учитывать, что КТ органов грудной полости не на 100% чувствительна из-за не всегда хорошей визуализации диафрагмы. Диагноз по КТ органов грудной полости может быть убедительно поставлен, если через дефект диафрагмы визуализируется выход органов брюшной полости [72–74]. При правостороннем диафрагмальном разрыве отмечается утолщение диафрагмы, «бугорок» и «следы» от выхождения печени. При левостороннем разрыве полезными признаками являются сегментарный диафрагмальный дефект, выхождение органов брюшной полости через дефект и сужение «талии» грыжевой структуры в месте диафрагмального разрыва [75]. В целом, чувствительность составляет 66,7%, специфичность 100%, положительная прогностическая ценность 100%, отрицательная прогностическая ценность 88,4% [76].*

Закрытая травма груди в целом: иные инструментальные исследования

Рекомендуется выполнение комплексного ультразвукового исследования внутренних органов в диагностических целях всем пациентам с подозрением на скопление жидкости и/или воздуха в плевральной полости [77, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии*: ультразвуковое исследование является важным методом инструментальной диагностики при травме грудной клетки, плевральных полостей, сердца и средостения. С помощью УЗИ визуализируется жидкость и воздух в плевральной полости, экстраплевральные гематомы, повреждения диафрагмы, жидкость в полости перикарда, инородные тела. Достоинством УЗИ является возможность не только*

визуализировать жидкость или воздух, но и измерить его объем. Современное УЗИ с доплерографией является наиболее простым и доступным способом диагностики повреждений сердца и магистральных сосудов средостения и корня легкого [45].

Рекомендуется выполнение плевральной пункции в диагностических целях всем пациентам при неоднозначно трактуемой или не вполне ясной клинической картине и подозрении на гемо- и/или пневмоторакс [44, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *плевральная пункция выполняется во 2 межреберье по среднеключичной линии и 6-7 межреберье по задней подмышечной линии. Для установления продолжающегося кровотечения и активности воспалительного процесса в плевральной полости полученный при пункции экссудат подвергается гематологическому и бактериологическому исследованию. Торакоцентез может быть закончен дренированием плевральной полости.*

Не рекомендуется у пациентов без признаков гидро-, хило-, пневмо- и гемоторакса проведение диагностической пункции плевральной полости по причине высокого риска ятрогенных повреждений [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: риск ятрогенных повреждений при диагностической пункции велик именно при отсутствии в плевральной полости воздуха или жидкости.

Не рекомендуется выполнять пункцию и дренирование плевральной полости у пациента с закрытой травмой груди (по поводу гемоторакса и напряженного пневмоторакса), не убедившись в характере ее содержимого при помощи рентгенографии легких, комплексного УЗИ внутренних органов, КТ органов грудной полости или комбинации этих методов [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *если при пункции и дренировании плевральной полости, выполненной по поводу гемоторакса или напряженногопневмоторакса, будет получено желудочное или кишечное содержимое, это будет являться достоверным признаком повреждения диафрагмы, однако данная ситуация связана с высоким риском развития гнойно-воспалительных осложнений со стороны плевры [26].*

Рекомендуется всем пациентам регистрация электрокардиограммы в диагностических целях [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *ЭКГ-исследование весьма информативно при ушибах сердца, любое нарушение ритма и проводимости, очаговые изменения следует трактовать в пользу ушиба сердца.*

Рекомендуется выполнение эхокардиографии с диагностической целью всем пациентам с закрытой травмой груди при наличии показаний и соответствующего оснащения [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *метод дает возможность оценить количество жидкости в перикарде и его толщину, состояние клапанного аппарата и производительность работы сердца.*

Рекомендуется всем пациентам с закрытой травмой груди и подозрением на повреждения магистральных сосудов выполнение ангиографии данных сосудов [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *с помощью малотравматичного метода возможно установить уровень повреждения сосуда, а также выполнить эндоваскулярный гемостаз. Метод позволяет выполнить стентирование различных частей грудного отдела аорты, плечеголовного ствола, подключичных артерий стент-графтом при их повреждении.*

Рекомендуется выполнение бронхоскопии при наличии соответствующего оснащения всем пациентам с закрытой травмой груди с целью диагностики и устранения причин респираторных нарушений по следующим показаниям [45, 68]: 1) подозрение на повреждение трахеи, бронхов и легкого; 2) легочное кровотечение любой степени тяжести; 3) ателектаз или гиповентиляция легкого; 4) обтурация дыхательных путей кровью, мокротой, пищевыми массами; 5) сочетанные заболевания легких; 6) необходимость санации трахеобронхиального дерева; 7) трудная интубация.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *эндоскопические методы занимают важное место в диагностике повреждений органов грудной клетки. Следует помнить, что обязательным условием для проведения эндоскопического исследования является эффективная декомпрессия плевральной полости при пневмотораксе или средостения при медиастинальной эмфиземе. Бронхоскопия является объективным методом диагностики повреждений легкого и*

дыхательных путей, установления причин обтурационных ателектазов легких и их устранения.

Рекомендуется у всех пациентов с целью предотвращения осложнений при тяжелой сочетанной травме груди проведение ранней лечебно-диагностической бронхоскопии и ранних энтеральных инфузий [79,80]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: *указанные вмешательства целесообразно выполнять всем пациентам в условиях противошоковой операционной.*

Рекомендуется выполнение эзофагоскопии всем пациентам при наличии показаний и соответствующего оснащения в диагностических целях [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *эзофагоскопия позволяет диагностировать ранения и травматические разрывы пищевода, а также выявить косвенные признаки повреждения других органов средостения.*

Рекомендуется проведение диагностической видеоторакоскопии с диагностической целью всем пациентам с закрытой травмой груди при наличии показаний и соответствующего оснащения [70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *различают неотложную, срочную (в течение первых суток после травмы) и отсроченную торакоскопию. Позволяет диагностировать свернувшийся гемоторакс, гемоперикард, гематому средостения, рану легкого, перикарда, диафрагмы, установить источник кровотечения, выявить инородные тела плевры, легкого, средостения. Показаниями для видеоторакоскопии являются: 1) средний и большой гемоторакс при отсутствии признаков продолжающего внутриплеврального кровотечения с поступлением по дренажам из плевральной полости крови в количестве до 500 мл в час; 2) продолжающееся внутриплевральное кровотечение с выделением по дренажам из плевральной полости крови в количестве от 250 до 500 мл в час; 3) нарастающая и напряженная эмфизема средостения; 4) некупируемый напряженный пневмоторакс; 5) стойкий, не купируемый в течение 3-х суток после травмы, и рецидивирующий пневмоторакс; 6) свернувшийся гемоторакс давностью до 2 недель.; 7) инородные тела плевральной полости, легкого, средостения. По первым 4 пунктам показаний торакоскопия проводится в неотложном порядке, по остальным в срочном (в течение первых суток после травмы и отсроченном (плановом) порядке.*

Противопоказаниями для торакоскопии при травме груди являются: 1) тотальный гемоторакс; 2) профузное внтутриплевральное или легочное кровотечение; 3) тампонада сердца; 4) убедительные признаки повреждения крупных сосудов и трахеи; 5) напряженный или некупируемый пневмоторакс на противоположной стороне груди; 6) неблагоприятный или сомнительный прогноз для проведения оперативных вмешательств при травматическом шоке; 7) наличие не устраненных доминирующих угрожающих жизни повреждений другой локализации; 8) обширные повреждения или нагноения мягких тканей груди; 9) облитерация плевральной полости [45].

Переломы ребер

Рекомендуется у всех пациентов с переломами ребер и грудины подтверждение диагноза с помощью рентгенографии ребра(ребер) и рентгенографии грудины в двух проекциях и/или КТ ребер с мультипланарной и трехмерной реконструкцией, КТ грудины с мультипланарной и трехмерной реконструкцией [81].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии*: подтвердить диагноз изолированных переломов ребер и грудины следует с помощью обычной рентгенографии органов грудной клетки в двух проекциях. Помимо переломов она позволяет выявить изменения со стороны лёгких и плевры — контузию, ателектаз лёгкого, гемо- и пневмоторакс. При множественных переломах ребер или тяжёлой травме необходимо отдать предпочтение КТ органов грудной полости, в том числе и для выявления сопутствующих повреждений и определения их тяжести. Доступность этого метода сделала его рутинным у пациентов с тяжёлой травмой грудной клетки. При переломах нижних ребер следует исключить абдоминальные повреждения.*

Флотирующие переломы ребер (реберный клапан)

Рекомендуется всем пациентам с парадоксальным движением грудной клетки выполнять КТ органов грудной полости в диагностических целях [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Не рекомендуется выполнение только рентгенографии легких пациентам с парадоксальным движением грудной клетки при возможности проведения КТ [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *рентгенография ребра (ребер) позволяет выявить локализацию переломов и положение отломков. Однако на первичных рентгенограммах может не*

выявляться до 50% переломов ребер. Поэтому первичный диагноз реберного клапана скорее опирается на клиническую картину парадоксальных движений участка грудной стенки и расстройств внешнего дыхания. КТ органов грудной полости позволяет получить исчерпывающую информацию о наличии переломов и повреждении органов груди, в том числе о наличии так называемого симптома «острого осколка» — выстоянии острых отломков ребер в просвет плевральной полости с угрозой повреждения легких.

Пневмоторакс

Рекомендуется выполнить обзорную рентгенографию груди в прямой и боковой в проекциях или компьютерную томографию органов грудной полости (рентгенография пораженной части костного скелета, рентгенография мягких тканей грудной стенки, прицельная рентгенография органов грудной клетки, рентгенография легких), а также торакоцентез и/или дренирование плевральной полости всем пациентам с целью окончательной диагностики пневмоторакса [25, 26, 45, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется при подозрении и/или наличии объективных данных за пневмоторакс и наличии технической возможности выполнять КТ органов грудной полости всем пациентам при поступлении в стационар с целью определения степени коллабирования легкого и положения средостения [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется при подозрении и/или наличии объективных данных за пневмоторакс, но при невозможности проведения КТ органов грудной полости выполнение всем пациентам рентгенографии легких в прямой и боковой проекциях с целью определения степени коллабирования легкого и положения средостения [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: в руководстве British Thoracic Society (2003) [82] пневмотораксы подразделяются на малые и большие при расстоянии между легким и грудной стенкой менее 2 см и более 2 см, соответственно, а руководство American College of Chest Physicians (2001) [83] рекомендует делить пневмотораксы в зависимости от величины расстояния между верхушкой легкого и апексом: малый пневмоторакс при расстоянии менее 3 см, большой — более 3 см [45]. Для количественной характеристики пневмоторакса на рентгенограмме можно измерить расстояние между внутренним контуром грудной стенки и краем спавшегося легкого (например, 4 см) и расстояние от внутреннего края грудной стенки до тени средостения (например, 16 см). Далее вычисляют величину пневмоторакса в процентах. В данном примере она составляет 25% [25].

Рекомендуется всем пациентам с пневмотораксом контрольное выполнение рентгенографии легких по мере необходимости (по назначению лечащего врача) для определения динамики расправления легкого и определения показаний для коррекции, продолжения или прекращения выполнения дренирующих вмешательств и/или манипуляций [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется проведение лечебно-диагностической бронхоскопии всем пациентам с открытым внутренним и клапанным пневмотораксом непосредственно после выполнения дренирования плевральной полости в целях исключения или подтверждения разрыва трахеи и крупных бронхов, а также санации трахеобронхиального дерева [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: основным инструментальным лечебно-диагностическим методом исследования органов дыхания у пациентов с тяжелыми сочетанными травмами с повреждениями воздухоносных путей и легких является ФБС. При выполнении под местной анестезией, с поддержкой дыхания с помощью высокочастотной вентиляции легких, ФБС не вызывает ухудшения гомеостаза и позволяет практически полностью осмотреть трахею и бронхи III уровня, а также удалить патологическое содержимое из их просвета и разрешить ателектазы легких. Восстановление проходимости дыхательных путей и вовремя начатое лечение снижают риск развития легочных осложнений на 30%. В связи с этим важно, что бронхоальвеолярный лаваж у пациентов с тяжелой сочетанной травмой помогает эффективно удалить патологическое содержимое (кровь и аспирационное содержимое) из дыхательных путей и дает возможность осуществить забор жидкости для лабораторных исследований.

Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на пневмоторакс, не разрешенным в ходе иных инструментальных обследований, в целях уточнения диагноза выполнение диагностической пункции плевральной полости [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: для уточнения наличия воздуха в плевральной полости пункция выполняется во втором межреберье по срединноключичной линии. Обезболивание — местная анестезия 0,5% раствором прокаина**. Тонкой иглой, соединенной со шприцем с прокаином** через полихлорвиниловую трубку (следует использовать зарегистрированные устройства для дренирования плевральной полости), в направлении, перпендикулярном грудной стенке, предпосылая прокаин**, упираются в III ребро. Затем изменяется направление иглы кверху и по верхнему краю ребра она проникает в плевральную полость. При этом вначале ощущается эластическое сопротивление, а затем провал. Оттягивается

поршень шприца назад. При наличии пневмоторакса поршень идет свободно и в растворе прокаина** появляются пузырьки воздуха.

Гемоторакс

Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на гемоторакс, не исключенном в ходе неинвазивных иследований, с целью уточнения диагноза выполнение диагностической пункции плевральной полости [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *с целью выявления крови в плевральной полости пункция выполняется в шестом или седьмом межреберье по средней или задней подмышечной линии. После обезболивания длинной иглой, соединенной со шприцем с прокаином** через полихлорвиниловую трубку (следует использовать зарегистрированные устройства для дренирования плевральной полости), выполняется плевральная пункция. Пункция плевральной полости выполняется по верхнему краю нижележащего ребра, чтобы не повредить межреберные сосуды. После проникновения в плевральную полость (ощущение провала) поршень шприца оттягивается назад. При наличии гемоторакса в шприце появляется кровь или сгустки.*

Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на свернувшийся гемоторакс проведение (при наличии соответствующего оснащения) КТ органов грудной полости с диагностической целью [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: *КТ органов грудной полости является золотым стандартом визуализации свернувшегося гемоторакса. КТ-признаки свернувшегося гемоторакса представляют собой сочетание объективных качественных и количественных характеристик: наличие патологического содержимого, его точный объем, локализация, форма, контуры, структура (плотность, однородность), соотношение плотной и жидкостной фракций, их смещаемость.*

Рекомендуется при невозможности проведения КТ органов грудной полости выполнение всем пациентам с подозрением на свернувшийся гемоторакс обзорной рентгенографии груди в прямой и боковой проекциях, возможно в сочетании с УЗИ грудной клетки в диагностических целях [45, 85, 86].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: *Рентгенологическая картина при свернувшемся гемотораксе весьма вариабельна и зависит от стадии его развития. В ранние сроки рентгенологическое исследование в подавляющем большинстве случаев выявляет затенение гемоторакса, не смещаемое при перемене положения тела. Гораздо реже удается определить негомогенность этого затенения, а во второй стадии – возникновение множественных горизонтальных уровней жидкости в верхней части затенения. Стоит учитывать, что объем гемоторакса менее 300 см3 при традиционной рентгенографиигруди не определяется. При диагностике задержки плевральной жидкости при закрытой травме грудной клетки ультразвуковое исследование плевральных полостей превосходит рентгенографию легких. УЗИ позволяет с большой точностью визуализировать гемоторакс, однако чувствительность метода зависит от квалификации врача-специалиста. Также метод не позволяет дать полную оценку изменений в грудной полости вследствие недостижимости некоторых отделов плевральной полости и затухания сигнала в воздушной среде (легкое, пневмоторакс).*

Рекомендуется всем пациентам со свернувшимся гемотораксом выполнение торакоцентеза и/или дренирования плевральной полости в целях оценки характера отделяемого [44,45, 87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *Характерным признаком свернувшегося гемоторакса являются отрицательные результаты пункций плевральной полости из нескольких точек. При наличии функционирующего плеврального дренажа, прекращение поступления жидкости, несмотря на наличии затенения на рентгенограмме легких является достоверным признаком свернувшегося гемоторакса.*

Травма кровеносных сосудов груди

Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на повреждение кровеносных сосудов груди выполнение: рентгенографии легких (при тяжелом состоянии пациента и при невозможности выполнить рентгеновское исследование в вертикальном положении — исследование выполняется лежа); трансторакального ультразвукового исследования плевральных и перикардиальной полостей (по методике FAST); чреспищеводной эхокардиографии; дуплексное сканирование дуги аорты, брахицефальных артерий и сосудов корней легких; компьютерной томографии органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием; ангиографии грудной аорты ретроградной; диагностической торакоскопии [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. *Признаками травмы сосудов груди при инструментальном исследовании являются:*

- *на рентгенографии легких — переломы грудины, лопатки, ключицы, первого ребра и/или нескольких ребер слева; нечеткость контура дуги аорты, расширение тени средостения более 8 см, «странное» средостение, отклонение левого главного бронха более 140° вниз от трахеи, утрата перивертебральной плевральной полоски, расслоение кальцификации в дуге аорты, боковое отклонение назогастрального зонда в пищеводе, боковое смещение трахеи, апикальная плевральная гематома; массивный левосторонний гемоторакс;*

- *при комплексном УЗИ внутренних органов (в объеме FAST) — визуализируется большой объем жидкости в левой плевральной полости, жидкость в полости перикарда (тампонада), связанные с крупными сосудами гематомы средостения и корней легких;*

- *при УЗИ средостения — выявляются внутриаортальные повреждения (разрыв интимы, интрамуральная гематома и/или расслоение аорты);*

- *при дуплексном сканировании аорты — изменения линейной скорости кровотока и конфигурации допплерографической кривой по аорте, брахиоцефальным артериям и сосудам корней легких;*

- *при чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭХОКГ) — диагностируются разрывы интимы, интрамуральные гематомы и расслоение аорты. Несмотря на чувствительность и специфичность метода 100% и 98% соответственно, в связи с возможным кровотечением из формирующейся гематомы и/или аневризмы в момент исследования, ЧП-ЭхоКГ при травме сосудов груди имеет ограниченное значение;*

- *на КТ органов грудной полости — гематома средостения, тотальный гемоторакс, экстравазация контраста, разрывы и расслоения интимы, травматические аневризмы и/или тромбоз на уровне псевдоаневризмы. Чувствительность и специфичность метода достигает 93 и 86% соответственно;*

- *при ангиографии грудной аорты ретроградной (показана не только для диагностики локализации повреждения, но и для планирования рационального хирургического доступа и эндоваскулярного лечения) — выявляются разрывы интимы и полные разрывы стенки аорты/артерий с экстравазацией контраста, пульсирующие гематомы и формирующиеся ложные аневризмы. Чувствительность и специфичность метода составляет 100% и 98%, соответственно;*

- *при диагностической торакоскопии — напряженный (пульсирующие) гематомы средостения, жидкость в перикарде (тампонада).*

Травма сердца

Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на повреждение сердца при ЗТГ выполнение: рентгенографии легких (при тяжелом состоянии пациента и при невозможности выполнить рентгеновское исследование в вертикальном положении —

рентгенография легких выполняется лежа); ЭКГ; трансторакальной эхокардиографии (ТТ-ЭХОКГ); чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭХОКГ); СКТ; сцинтиграфии миокарда [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. *Признаками повреждения сердца при инструментальном исследовании являются:*

- на рентгенограммах груди — расширение (до шаровидной формы) тени сердца;

- на ЭКГ — выявляются неспецифические изменения в виде подъема/депрессии сегмента ST, появление патологического зубца Q и патологических волн зубца Т, различных аритмий (синусовой тахикардии, брадикардии, желудочковой экстрасистолии, фибрилляций и трепетаний предсердий, преходящих нарушений внутрижелудочковой проводимости, блокад ножек пучка Гиса или их ветвей, различных нарушения AV-проводимости, включая преходящую полную AV-блокаду сердца). Достоверность и специфичность составляют 82% и 68%, соответственно;

- при ТТ-ЭХОКГ и ЧП-ЭХОКГ — может определяться перикардиальный выпот, снижение сократительной способности миокарда (дискинезии предсердий и желудочков) и сердечного выброса. Чаще снижается фракция выброса правого желудочка. Могут определяться внутристеночные гематомы в желудочках, разрывы папиллярных мышц и хорд, клапанные повреждения и дисфункции, а также тромбы в камерах сердца. Информативность исследований ограничена переломами ребер, гематомами и отеком грудной стенки, а также тяжестью состояния пациента и квалификацией оператора.

- при СКТ и СКТ с ангиоконтрастированием — диагностируются разрывы миокарда и перикарда (с формированием грыжи/вывиха сердца), гидро- и пневмоперикард, поражение коронарных артерий и клапанов сердца;

- при сцинтиграфии миокарда — выявляются зоны повреждения миокарда. Методика трудоемка с низкой чувствительностью (61%) и специфичностью (74%).

Травма диафрагмы

Рекомендуется вести диагностический поиск рентгенологических признаков повреждения диафрагмы у всех пациентов, которым выполняется рентгенография легких по поводу ЗТГ в целом [44, 138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *Следующие рентгенологические особенности (одно или несколько) могут указывать на возможное повреждение диафрагмы: уменьшение легочных объемов, затемнение гемиторакса, атипичный плевральный выпот, высокое стояние купола диафрагмы либо отсутствие ее визуализации, уровни жидкости в желудке и кишечнике выше нормального анатомического расположения диафрагмы, интерпозиция толстой кишки.*

Рентгеносемиотика может зависеть от стороны повреждения. Так, при разрыве правого купола диафрагмы в правом гемитораксе определяется интенсивная тень с овальными контурами, выступающая над куполом диафрагмы или сливающаяся с ней. При разрыве левого купола в левом гемитораксе чаще выявляются участки просветления от желудка или петель кишечника. При левостороннем разрыве возможно расширение средостения, в связи с чем необходимо проводить дифференциальный диагноз с повреждением аорты.

Учитывая, что в половине всех случаев грыжевое выпячивание органов брюшной полости в грудную клетку отсутствует, рентгенограмма грудной клетки не всегда позволяет поставить диагноз. Чувствительность рентгенографии диафрагмы составляет не более 60%. Она не позволяет непосредственно визуализировать дефект диафрагмы [71]. Тем не менее, отсутствие визуализации диафрагмы на рентгенограмме легких является независимым фактором риска наличия такого повреждения [59].

Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на травму диафрагмы, находящихся на ИВЛ, выполнение рентгенографии легких до и после интубации с целью повышения чувствительности рентгенологической диагностики [88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Не рекомендуется использование УЗИ плевральных полостей как основного метода диагностики повреждений диафрагмы у пациентов с подозрением на них по причине недостаточной чувствительности метода [88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *УЗИ плевральных полостей следует использовать лишь как вспомогательный метод, позволяющий ориентировочно дифференцировать осумкованный выпот в плевральной полости от желудка и петель кишки. Однако метод недостаточно чувствителен для диагностики легочного, аортального, сердечного и скелетно-мышечного повреждения [88].*

Рекомендуется у всех пациентов с закрытой травмой груди и подозрением на травматическое повреждение диафрагмы при наличии технической возможности и стабильном состоянии пациента (позволяющем выполнить данное исследование)

выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов грудной клетки с целью точной визуализации анатомии диафрагмы и соответствующего уточнения диагноза [88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: МРТ может использоваться у пациента в стабильном состоянии, у которого есть сомнительный диагноз и нет необходимости в торакотомии, лапаротомии или для поздней диагностики.

Рекомендуется при невозможности выполнения КТ органов грудной полости у всех пациентов с закрытой травмой груди и подозрением на травматическое повреждение диафрагмы выполнение рентгенографии желудка с бария сульфатом** с целью уточнения диагноза [57, 138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *примерами причин невозможности выполнения МСКТ являются отсутствие компьютерного томографа, нетранспортабельность пациента, резкое снижение насыщения крови кислородом при его перекладывании. Бария сульфат** целесообразно вводить через назогастральный зонд. В этом случае стенка желудка, контрастированная бария сульфатом**, не ограничена куполом диафрагмы, а назогастральный зонд, пройдя уровень диафрагмы, уходит вверх и появляется в грудной полости, что является патогномоничным признаком.*

Не рекомендуется применять торакоскопию и лапароскопию в качестве самостоятельных методов диагностики повреждения диафрагмы [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *такие методы диагностики, как торакоскопия и лапароскопия, не являются самостоятельными методами диагностики повреждения диафрагмы. Они подразумевают обязательность осмотра диафрагмы у пациентов, взятых на торакоскопическую/лапароскопическую диагностику или оперируемых по поводу закрытой травмы груди/живота или неясной патологии груди/живота. Они могут выполняться у пациентов, находящихся в стабильном состоянии при неинформативности других диагностических методов и подозрении на сохраняющийся разрыв диафрагмы [26].*

Травма пищевода (грудного отдела)

Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на травму пищевода выполнение рентгенографии мягких тканей шеи и рентгенографии легких в нескольких проекциях в сочетании с рентгеноскопией пищевода с контрастированием в диагностических целях [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *при выполнении исследования необходимо подтвердить или исключить эмфизему околопищеводных тканей, а также возможные затеки контрастных средств за анатомические пределы пищевода. Рентгенологический метод обследования является основным, так как позволяет установить повреждение пищевода и связанных с ними осложнений. Первичное рентгенологическое исследование выполняется при малейшем подозрении на повреждение пищевода без специальной подготовки пациента. Метод включает обзорную полипозиционную рентгенографию шеи и груди с оценкой состояния средостения, легких и плевральных полостей, а также контрастное исследование пищевода с взвесью бария сульфата**. Рентгенография мягких тканей шеи и рентгенография легких в нескольких проекциях показаны для оценки мягких тканей (отек, эмфизема), воздушности ткани легкого, выявления патологического содержимого в плевральных полостях (пневмоторакс, гидроторакс, пневмогидроторакс, одно- или двусторонний), инородных тел, контуров срединной тени (расширение средостения, пневмомедиастинум), пульсации сердца, а также подвижности диафрагмы, состояния костного каркаса. Для объективизации выявленных изменений и оценки динамики процесса рентгеноскопическое исследование необходимо завершать рентгенографией. Эмфизема околопищеводных тканей, возникающая в течение первого часа, указывает на повреждение пищевода даже при отсутствии затекания контрастного средства за его пределы. Эмфизема шеи может появиться при любой локализации перфорации пищевода и проявляется в виде от единичных пузырьков воздуха до 0,5 см в диаметре при микроперфорациях до массивных линейных просветлений, распространяющихся на грудную стенку. Пневмоторакс при перфорациях пищевода с повреждением медиастинальной плевры проявляется появлением газа от верхушки до тотального пневмоторакса. При обзорном рентгенологическом исследованиископление жидкости выявляется на стороне травмы пищевода и визуализируется в виде гомогенного затемнения в плевральной полости. Изменение конфигурации срединной тени — расширение и затемнение ее, сглаженность и нечеткость контуров — выявляется не ранее чем через 6-8 часов после травмы пищевода. Обзорное полипозиционное рентгенологическое исследование позволяет выявить наличие рентгенопозитивных инородных тел при ранениях шеи и груди (нож, пуля, осколок, ложка, металлический зубной протез и проч.) и определить их размеры и локализацию. Рентгеноконтрастное исследование пищевода целесообразно начинать с водорастворимых контрастных средств, не содержащих бария сульфат**, поскольку затекание взвеси бария сульфата** в средостение и плевральные полости требует тщательного ее удаления. При неинформативности такого исследования применяют жидкую взвесь бария сульфата**. Использование бария сульфата** при контрастном методе исследования пищевода в значительной степени облегчает поиск места травмы в нем во время операции при вскрытии средостения. При рентгенологическом исследовании следует обращать внимание на затеки контраста за пределы стенок пищевода, фиксируя локализацию повреждения (правая или левая боковые стенки; передняя или задняя; с двух сторон).*

Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на травму пищевода в ходе рентгеноскопии пищевода с контрастированием вести поиск признаков повреждения также и других органов грудной клетки [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на травму пищевода выполнять УЗИ плевральной полости с целью оценки состояния плевральных полостей и перикарда [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *основной задачей первичного ультразвукового исследования является оценка состояния плевральных полостей и перикарда. Метод позволяет выявить минимальный объем жидкости, что невозможно обнаружить при рентгенологическом исследовании. Динамические ультразвуковые исследования направлены на выявление свободной или осумкованной жидкости в плевральных полостях и перикарде, оценку ее объема, локализацию и характер и своевременно проводить коррекцию хирургической тактики и лечения.*

Рекомендуется у всех пациентов с травмой пищевода выполнять эзофагоскопию в целях точной диагностики имеющегося травматического дефекта (дефектов) стенки пищевода и определения тактики дальнейшего лечения [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *эзофагоскопия — метод, который позволяет определить глубину и протяженность повреждения стенки пищевода. Эзофагоскопия для первичного подтверждения диагноза травмы пищевода возможна, но не является обязательным методом исследования, так как всякое повышение внутри пищеводного давления приводит к распространению инфекции по средостению, а инсуффляция воздуха при недренированных плевральных полостях чревата развитием напряженного пневмомедиастинума или пневмоторакса. При эзофагоскопии оценить истинный размер дефекта обычно не представляется возможным, поскольку происходит сброс воздуха через зону его повреждения. Определение расстояния нижнего края дефекта до пищеводно-желудочного перехода важно для выбора оперативного доступа и возможности фундопликации. При выполнении ФЭГДС необходимо оценить возможности применения внутрипросветной ВАК-терапии или клипирования дефекта стенки пищевода.*

Рекомендуется у всех пациентов с травмой грудной клетки при проведении дифференциального диагноза между травмой бронхов и/или трахеи и травмой пищевода

как потенциальными источниками эмфиземы околопищеводных тканей выполнение диагностической бронхоскопии [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *в процессе дифференциальной диагностики при подозрении на повреждение пищевода большое значение имеет проведение бронхоскопии. Это связано с тем, что одним из симптомов, указывающих на повреждение органа, является подкожная эмфизема. Однако данный симптом может быть следствием повреждения трахеи, а также при травме других органов и заболеваниях. Бронхоскопия позволяет уточнить причину эмфиземы и установить локализацию повреждения в трахее.*

Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на травму пищевода выполнять компьютерную томографию органов грудной полости в качестве дополнительного метода исследования, позволяющего одновременно получить данные за потенциальные повреждения других анатомических структур [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *компьютерная томография органов грудной полости является методом диагностики повреждений органов груди, в том числе и пищевода. Преимуществом метода является возможность одновременной визуализации изображения структур в изучаемом срезе в поперечной плоскости с их количественной обработкой по плотности, линейным размерам и объему различных областей, наличия и локализации инородных тел даже при наличии подкожной эмфиземы, пневмоторакса, выраженности подкожно-жирового слоя. Специальной подготовки для проведения рентгеновской компьютерной томографии шеи и груди не требуется. Стандартной укладкой является положение на спине. Исследование начинают с продольной томограммы во фронтальной плоскости, далее выполняются поперечные срезы с уровня основания черепа до уровня диафрагмы. Для увеличения разрешающей способности метода применяется способ «усиления» изображения, основанный на внутривенном введении контрастных средств. Для оценки смещаемости содержимого плевральных полостей и дифференциальной диагностики внутри- и внелегочных скоплений КТ-срезы проводят при перемене положения тела больного. КТ не является ведущим методом первичной диагностики при травме пищевода, но в послеоперационном периоде дает важную информацию для выявления не дренируемых гнойных скоплений и оценки динамики воспалительного процесса в средостении.*

2.5 Иные диагностические исследования

Рекомендуется всем пациентам с закрытой травмой груди проведение осмотра в кратчайшие сроки с момента поступления врачом — торакальным хирургом, врачом —

травматологом-ортопедом, врачом-хирургом (в зависимости от наличия соответствующих специалистов в медицинской организации) [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется всем пациентам с закрытой травмой груди консультация врача-терапевта и/или врача-кардиолога с целью дифференциальной диагностики при подозрении на ушиб сердца [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется всем пациентам с закрытой травмой груди консультация врача — травматолога-ортопеда с целью дифференциальной диагностики при подозрении на травматическое повреждение грудного отдела позвоночника [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется всем пациентам с закрытой травмой груди консультация врача-нейрохирурга с целью дифференциальной диагностики при подозрении на травматическое повреждение спинного мозга в грудном отделе позвоночного столба [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется всех пациентов при их единовременном поступлении делить на медицинские группы исходя из принципов медицинской сортировки, и планировать лечение согласно данному разделению [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *к первой группе относятся пациенты в крайне тяжелом состоянии с нарушениями витальных функций. Наиболее вероятны повреждения сердца, крупных сосудов, корня легкого, тяжелая сочетанная травма. Пациенты должны быть немедленно доставлены в операционную, где одновременно с реанимационными мероприятиями проводятся все необходимые исследования — осмотр и выявление клинических симптомов повреждения, рентгенография, ЭКГ, УЗИ плевральной и брюшной полости, эхо-кардиография. Задача диагностического этапа сводится лишь к определению стороны преимущественного поражения, видов и, при сочетанной травме, последовательности операционных доступов. Следует помнить, что основная задача — как можно быстрее начать операцию и выполнить окончательную остановку кровотечения. Ко второй группе следует отнести пациентов в тяжелом состоянии, но без нарушения жизненно важных*

функций. Диагностику и интенсивную терапию следует проводить в противошоковой операционной или в противошоковой палате. Обследование включает только необходимый минимум: осмотр, КТ органов грудной полости, ЭКГ, УЗИ плевральной и органов брюшной полости, эхокардиография, плевральная пункция или дренирование по показаниям. Дальнейшее обследование проводится после операции и стабилизации состояния пациента. К третьей группе относятся пациенты в состоянии средней тяжести, без жизнеугрожающих нарушений, со стабильной гемодинамикой. Обследование их проводится в шоковой операционной или противошоковой палате и включает все необходимые исследования (осмотр, КТ органов грудной полости или рентгенография легких, ЭКГ, общий (клинический) анализ крови и мочи и биохимический анализ крови общетерапевтический, УЗИ плевральной и брюшной полости, эхокардиография, плевральная пункция или дренирование по показаниям, эндоскопия по показаниям, консультации специалистов). Четвертая группа — пациенты в удовлетворительном состоянии. В приемном отделении проводятся все клинические и инструментальные исследования.

Рекомендуется у всех пациентов, находящихся в стабильном состоянии, начинать осмотр с физикальных и неинвазивных инструментальных методов [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *диагностические исследования, выполняемые в стационаре на фоне противошоковых мероприятий, должны отличаться высокой чувствительностью и достоверностью при минимальных временных затратах. Объем и последовательность диагностических исследований зависят от механизма травмы и тяжести состояния пациента.*

Рекомендуется у всех пациентов проводить точную топическую диагностику локализации не угрожающих жизни повреждений по окончании операций реанимационной направленности [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *при нестабильной гемодинамике в первую очередь следует выявить и устранить нарушения функции внешнего дыхания и продолжающееся кровотечение. При критическом состоянии пациента допустима посиндромная диагностика и выполнение реанимационных мероприятий и хирургических операций, направленных на ликвидацию синдромов, которые в короткие сроки могут повлечь смерть пациента.*

Рекомендуется у всех пациентов с подозрением на тяжелую ЗТГ проводить мониторинг функций жизненно важных систем организма с целью их контроля начиная с момента осмотра пациента до поступления в стационар, в зависимости от доступных возможностей и материально-технического оснащения [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Наиболее простые меры мониторинга включают следующие мероприятия.

1. Визуальная оценка: общее состояние пациента (удовлетворительное, средней тяжести, тяжелое, крайне тяжелое, агональное состояние, клиническая смерть), цвет кожных покровов, оценка дыхания (частота, глубина и т.д.). Обязательно измерение температуры тела.

2. Дыхательный мониторинг: наличие или отсутствие дыхания, проводится оценка дыхания, выслушиваются аускультативные шумы, при наличии пульсоксиметра — измеряется сатурация, при наличии кардиомонитора — постоянная пульсоксиметрия.

3. Гемодинамический мониторинг: определение пульса на лучевой артерии (при невозможности — на сонных артериях), неинвазивное измерение артериального давления, частота пульса (ударов в минуту в среднем) на пульсоксиметре. При наличии кардиомонитора, проводится мониторинг частоты сердечных сокращений (ЧСС), кривая ЭКГ, пульсоксиметрия, при необходимости — проводится катетеризация (обычно лучевой) артерии и проводится измерение инвазивного АД.

4. Нейромониторинг: оценка общего неврологического статуса, оценка уровня сознания в динамике.

Рекомендуется всем пациентам с тяжелой закрытой травмой органов груди на этапе стационарного лечения проведение расширенного мониторинга, включая мониторирование электрокардиографических данных, неинвазивного измерения АД и ЧСС, сатурации (SpO2) с целью непрерывного мониторинга витальных функций [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется всем пациентам с тяжелой закрытой травмой органов грудной клетки на этапе стационарного лечения в условиях нестабильной гемодинамики и потребности в вазопрессорной поддержке проведение (при наличии соответствующего оснащения) инвазивного измерения АД [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. *Показания для проведения (начала) гемодинамического мониторинга:*

• тяжелое заболевание или повреждение сердечно-сосудистой и дыхательной систем с выраженными функциональными нарушениями;

• возрастные функциональные нарушения одной и более систем органов;

• острая массивная кровопотеря травматического и хирургического генеза (> 2,5 л);

• сепсис;

• шок или тяжелая гиповолемия любого генеза;

• дыхательная недостаточность (PaO2 < 60 мм рт.ст., SaO2 < 90 % у пациента при спонтанном дыхании или PaO2/FiO2 < 300 мм рт.ст. у пациента на искусственной вентиляции легких (ИВЛ));

• острое почечное повреждение (мочевина > 20 ммоль/л, креатинин > 200 мкмоль/л).

Рекомендуется у всех пациентов с проводимой ИВЛ и вазопрессорной поддержкой проведение мониторинга функции сердца (сердечного выброса) методом эхокардиографии, а также оценка тканевого потребления кислорода, чувствительности к инфузионной терапии и оценка отека тканей в поздней фазе (в зависимости от технического оснащения службы реанимации и интенсивной терапии) [143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *для более тяжелых пациентов, которым проводится ИВЛ и вазопрессорная поддержка, методом выбора является эхокардиографическая оценка функции сердца. Для пациентов в сознании, на спонтанном дыхании и с вазопрессорной поддержкой также рекомендуют тест с пассивным поднятием ног для оценки динамики изменения сердечного выброса. Необходим комплексный подход к мониторингу гемодинамики при интенсивной терапии критических состояний с оценкой среднего АД, ЦВД и центральной венозной сатурации (ScvO2). Обязательна оценка чувствительности к инфузионной терапии (тест с подъемом ног, динамические параметры); оценка сердечного выброса вместе с тканевым потреблением кислорода (S(c)vO2, артериовенозная разница (Da-vO2)); оценка отека тканей в поздней фазе — индекс внесосудистой воды легких; достоверная оценка преднагрузки.*

Рекомендуется у всех пациентов с закрытой травмой груди проведение дыхательного мониторинга в непрерывном режиме, включая (в зависимости от оснащения медицинской организации соответствующим оборудованием) все или некоторые (доступные для измерения) параметры и методы: пульсоксиметрию, определение парциального давления кислорода в мягких тканях (оксиметрию), капнографию, графический мониторинг механических свойств легких в процессе искусственной

вентиляции легких, дыхательный объем, частоту дыхания, минутный объем вентиляции легких, пиковое давление в дыхательных путях, податливость легких (compliance) [143].

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 пациентов с закрытой травмой груди осуществляется в соответствии со следующими принципами независимо от выбранной тактики:

- *Восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей.*
- *Устранение боли.*
- *Остановка кровотечения и восполнение кровопотери.*
- *Адекватное дренирование плевральной полости.*
- *Герметизация и стабилизация грудной стенки.*
- *Мероприятия, направленные на скорейшее расправление легкого.*
- *Инфузионная, антимикробная и симптоматическая терапия.*

Рекомендуется при оказании неотложной помощи при ЗТГ первоочередное внимание уделять проходимости дыхательных путей (с целью своевременнной диагностики их обструкции или потенциальной обструкции), предотвращению аспирации содержимым ротоглотки или трахеи, с целью повышению эффективности оказания неотложной помощи [1, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *на первое место при травме груди выступает восстановление проходимости дыхательных путей, что является одним из ключевых моментов оказания неотложной помощи. Самое главное — правильно диагностировать обструкцию или потенциальную обструкцию дыхательных путей, устранить ее и поддерживать дыхание пациента. Никакая экстренная медицинская ситуация, кроме кардиопульмонального шока, не угрожает жизни так, как нарушение проходимости дыхательных путей. Неадекватное восстановление проходимости дыхательных путей, и как вследствие этого нарушение вентиляции легких, являются одной из основных предотвращаемых причин смерти в результате травмы. При начальной оценке тяжести состояния и оказании помощи пациенту с тяжелой закрытой травмой груди проводят восстановление проходимости дыхательных путей, далее восстановление дыхания и кровообращения (ABC-метод: дыхательные пути, дыхание, кровотечение). При оказании неотложной помощи пациенту, получившему травму, нужно использовать системный подход, в котором основное*

внимание уделяется дыхательным путям. Если обнаружены какие-либо нарушения проходимости, нужно немедленно их устранить. Поэтому необходимо уметь правильно оценивать, восстанавливать и поддерживать проходимость дыхательных путей, обеспечивая тем самым адекватную вентиляцию и оксигенацию легких.

Рекомендуется у всех пациентов с острой дыхательной недостаточностью, вызванной закрытой травмой грудной клетки, принимать меры по эвакуации патологического субстрата из плевральной полости (при его наличии) [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у всех пациентов с острой дыхательной недостаточностью при закрытой травме груди последовательно увеличивать степень инвазивности дыхательной поддержки [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *примером увеличения инвазивности является переход от инсуфляции кислорода к высокопоточной, далее к неинвазивной ИВЛ, интубации и инвазивной ИВЛ.*

Рекомендуется у всех пациентов с закрытой травмой груди в целях успешного проведения ранней трахеостомии руководствоваться следующими показаниями[45]:

1. необходимость вентиляции > 3 суток;

2. тяжесть травмы > больше 45 баллов (ISS);

3. ЧМТ (уровень сознания — кома).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *длительное стояние эндотрахеальной трубки может повлечь за собой развитие тяжелых осложнений со стороны гортани и трахеи. В ряде исследований показано, что ранняя трахеостомия ведет к уменьшению частоты случаев НП, продолжительности ИВЛ и длительности пребывания в ОРИТ [89]. Среди прочих преимуществ трахеостомии следует отметить больший комфорт для пациента, в том числе психологический, облегчение мероприятий сестринского ухода (санации дыхательных путей и гигиены полости рта) и другие.*

Рекомендуется проведение пациентам антибиотикопрофилактики при установке плеврального дренажа цефалоспоринами первого — второго поколения длительностью не более 24 часов для снижения частоты инфекционных осложнений [90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *введение антибиотиков дольше 24 часов не уменьшает риск развития инфекции области хирургического вмешательства, но способствует селекции резистентных штаммов.*

Рекомендуется пациентам с закрытой травмой груди, получающим антибактериальную терапию, регулярно выполнять микробиологическое (культуральное) исследование крови и патологического отделяемого на стерильность с определением антибиотикочувствительности с целью коррекции антибактериальной терапии [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *назначение корректной антибактериальной терапии неотделимо от полноценного микробиологического мониторинга, основная функция которого — оценка этиологических факторов возникновения инфекционно-воспалительных осложнений. Помимо этого реализация мониторинга позволяет решать и другие важные задачи: проводить адекватную антибактериальную терапию у пациентов; оценивать частоту колонизации пациентов и контаминации объектов внешней среды различными микроорганизмами, в том числе имеющими эпидемиологическое значение; выявлять штаммы, получившие приоритетное распространение в конкретной медицинской организации, оценивать микробный пейзаж учреждения в целом и его подразделений; прогнозировать развитие эпидемиологической ситуации по данным заболеваниям (осложнениям).*

Рекомендуется всем пациентам с закрытой травмой груди назначение адекватной анальгезии (на выбор лечащего и/или дежурного врача, а также врача-анестезиолога-реаниматолога): нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (M01A), препараты для местной анестезии и иные лекарственные препараты [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется в отношении всех пациентов приоритетно принимать меры по устранению различных жизнеугрожающих повреждений, которые целесообразно рассматривать как доминирующие [91,92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *к мерам по устранению жизнеугрожающих повреждений анатомической области груди (в соответствии с тактикой многоэтапного*

хирургического лечения) относятся остановка внутриплеврального, легочного и других кровотечений и восстановление эффективности внешнего дыхания (дренирование плевральной полости при напряженном пневмотораксе, ИВЛ при реберном клапане, лечебно-диагностическая бронхоскопия при аспирационном синдроме и т. п.), реанимационная торакотомия при остановке сердца, ушивание разрывов трахеи и крупных бронхов. Наиболее часто они сочетаются с лапаротомией по поводу разрывов паренхиматозных и полых органов, внешней фиксацией переломов костей таза, декомпрессивной трепанацией черепа при внутричерепных гематомах и т. д. Эти вмешательства производятся параллельно или в соответствии с тяжестью каждого повреждения: от более тяжелых и опасных к менее тяжелым и опасным. Остальные повреждения устраняются после стабилизации витальных функций в соответствии с этим же принципом в срочном или отсроченном порядке.

Переломы ребер

Рекомендуется у всех пациентов с множественными переломами ребер и болевым синдромом, не купируемым системными анальгетиками, применять следующие методы обезболивания (на выбор лечащего и/или дежурного врача): местная анестезия области перелома, межреберная блокада, паравертебральная блокада, перидуральная анестезия, общее обезболивание [93-95]. .

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: *первым и основным направлением лечения в стационаре должно быть обезболивание, т.к. оно позволяет поддерживать адекватную вентиляцию, продуктивный кашель и заниматься дыхательными упражнениями. В качестве мероприятия быстрой помощи предпочтение следует отдать широко распространенному внутривенному введению нестероидных противовоспалительных препаратов, хотя побочные эффекты являются основной причиной их преждевременной отмены. В большинстве рандомизированных контролируемых испытаний показаны преимущества перидуральной анестезии в купировании боли, снижении частоты нозокомиальной пневмонии, уменьшении продолжительности ИВЛ и длительности пребывания в ОРИТ и стационаре.*

Не рекомендуется тугое бинтование грудной клетки у пациентов с переломами ребер по причине неэффективности данного метода [96].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *тугое бинтование грудной клетки при переломе ребер противопоказано, так как оно приводит к резкому ограничению ее подвижности, усугубляет гиповентиляцию легких и способствует развитию пневмонии.*

Рекомендуется у всех пациентов с болевым синдромом, связанным с неконсолидированными переломами ребер, выполнение хирургического лечения (остеосинтеза) с целью улучшения качества жизни [96].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: *допускается накостная и интрамедуллярная фиксация сломанных ребер [97, 132, 141, 142]. В то же время основной целью восстановления целости реберного каркаса является не репозиция и консолидация переломов, а восстановление адекватной вентиляции легких [45, 143]*

Флотирующие переломы ребер (реберный клапан)

Рекомендуется перевод пациентов с множественными переломами ребер, сопровождающихся парадоксальным дыханием и декомпенсированной вентиляционной дыхательной недостаточностью (PaCO2>50 мм рт. ст., SpO2 < 90%) на ИВЛ для обеспечения т. н. пневмофиксации реберного клапана [29, 45, 143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется пациентам с множественными переломами ребер, сопровождающимися парадоксальным дыханием и декомпенсированной вентиляционной дыхательной недостаточностью (PaCO2>50 мм рт. ст., SpO2 < 90%), при наличии напряженного пневмоторакса перед переводом на ИВЛ производить декомпрессию плевральной полости путем ее дренирования [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *при соблюдении этого правила вероятность смещения и сдавления сосудов средостения значительно снижается.*

Рекомендуется выполнение хирургической фиксации (остеосинтеза) флотирующих переломов ребер путем торакоскопии при наличии соответствующей возможности в целях нормализации функции дыхания и соответствующего предотвращения купирования проявлений дыхательной недостаточности [53, 99-101]. С этой же целью может производиться внешняя фиксация ребер и грудины [29, 45, 67, 143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *в настоящее время считается целесообразным выполнение хирургической фиксации флотирующих переломов без торакотомии. Для этого наилучшим*

является задний паравертебральный доступ, видеоассистированную торакоскопию через мини-доступ с сохранением мышц. Преимуществом является отсутствие рассечения травмированных мягких тканей, снижение риска раневых гнойно-воспалительных осложнений и осложнений, связанных с длительной ИВЛ. Методика позволяет достичь удовлетворительной стабилизации реберного каркаса, даже при двустороннем переломе ребер с флотацией грудинно-реберного сегмента, обеспечивает ранний перевод пациента на самостоятельное дыхание, дает возможность ранней активизации, уменьшает количество нагноений и легочных осложнений, сокращает сроки пребывания в реанимационном отделении и стационарного лечения [53].

Перелом грудины

Не рекомендуется у всех пациентов хирургическое лечение (остеосинтез) переломов грудины по причине избыточности данных мер, за исключением случаев неэффективности консервативного лечения и выраженного смещения частей грудины с захождением отломков друг за друга [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *несмотря на серьезность перелома грудины, он не требует какого-либо специального лечения, за исключением обезболивающей терапии [1].*

Рекомендуется у всех пациентов с болевым синдромом, связанным с неконсолидированными переломами грудины, выполнение хирургического лечения (остеосинтеза) с целью улучшения качества жизни [96].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Травматическая асфиксия

Рекомендуется у всех пациентов с травматической асфиксией принимать следующий комплекс мер: восстановление проходимости дыхательных путей, обезболивание, кислородная терапия, а также меры по лечению сопутствующих повреждений грудной клетки, в частности гемопневмоторакса, реберного клапана, ушиба сердца и легких [96].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Пневмоторакс

Рекомендуется у всех пациентов устранение пневмоторакса путем дренирования плевральной полости, за исключением случаев пневмоторакса незначительного объема без признаков дыхательной недостаточности [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *место дренирования зависит от данных полипозиционной рентгенографии или КТ органов грудной полости. При отсутствии плевральных сращений устанавливается дренаж диаметром не менее 5 мм через II межреберье по срединноключичной линии или в т.н. «безопасном» треугольнике, который ограничен спереди и сверху краем большой грудной мышцы, сзади - краем широчайшей мышцы спины, снизу - горизонтальной линией, проведенной через сосок (4-е межреберье между передней и средней подмышечными линиями). [25,45]. Дренирование плевральной полости может быть пассивным (с подводным клапаном по G. Bulau, с банкой Боброва и др.) и активным (аспирационным). Для аспирации используются электрические отсасыватели (желательно, с возможностью создания дозированного разряжения до 30-40 мм водяного столба). При стойком открытом внутреннем пневмотораксе из-за сохраняющейся негерметичности легкого целесообразно чередование пассивного дренирования с активным.*

Рекомендуется у всех пациентов с клапанным пневмотораксом выполнение экстренной декомпрессии путем торакоцентеза и дренирования плевральной полости в целях расправления коллабированного легкого и устранения пневмоторакса, а также устранения (в случае ее наличия) либо профилактики (при ее отсутствии) острой дыхательной недостаточности [44, 45, 143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у всех пациентов при напряженном пневмотораксе, не устранимом установкой дренажных трубок большого (до 12 мм) диаметра, в том числе с использованием дополнительных нижних дренажей, выполнение экстренной торакотомии с целью устранения (в случае ее наличия) острой дыхательной недостаточности [25,45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у всех пациентов удаление дренажей из плевральной полости через 1-2 суток после прекращения поступления по ним воздуха и экссудата при полном расправлении легкого [25, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Рекомендуется хирургическое устранение простого травматического пневмоторакса у всех пациентов при сохранении негерметичности и отсутствии расправления легкого [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у всех пациентов при невозможности добиться аэростаза и полного расправления легкого в течение 3-5 суток выполнение лечебно-диагностической торакоскопии с целью герметизации легкого, а также устранения (в случае ее наличия) либо профилактики острой дыхательной недостаточности [25, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *при несвоевременном расправлении и нерасправлении легкого возможно формирование острой и хронической эмпиемы плевры, а также ригидного легкого.*

Гемоторакс

Рекомендуется выполнять плевральную пункцию с удалением крови или дренирование плевральной полости всем пациентам с ге мотораксом (в том числе свернувшимся), за исключением пациентов, имеющих показания к экстренному оперативному вмешательству [45, 87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *ранняя эвакуация крови из плевральной полости является основным средством профилактики развития фиброторакса и эмпиемы плевры, а также создания оптимальных условий для расправления легкого. Целесообразна установка дренажа большого диаметра*.

Рекомендуется у всех пациентов с гемотораксом (в том числе свернувшимся) удаление дренажа только при отсутствии сброса воздуха, рентгенологических признаков свернувшегося гемоторакса и экссудации менее 200 мл/сут [45, 103, 143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется пациентам, у которых по данным рентгенографии нет затемнений в реберно-диафрагмальном синусе, или когда объем свернувшегося гемоторакса составляет

менее 300 мл, после дренирования проводить пункцию плевральной полости и консервативное лечение [45,104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется пациентам при сохраняющемся свернувшемся гемотораксе объемом более 300 мл на фоне дренирования ликвидация свернувшегося гемоторакса хирургическим путем [45,87,104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *Целями хирургического вмешательства по поводу свернувшегося гемоторакса являются: фрагментация и эвакуация свернувшейся крови, а также декортикация поджатого легкого. Производится ВАТС. При невозможности устранения гемоторакса эндовидеохирургическим путем выполняется конверсия – традиционная торакотомия. Весьма эффективным способом лечения раннего (давностью до 2 недель) свернувшегося гемоторакса наряду с ВАТС является внутриплевральная фибринолитическая или протеолитическая терапия [45, 143].*

Рекомендуется у всех пациентов в стабильном состоянии с сохраняющимся гемотораксом на фоне дренирования в первые 3-14 дней ВАТС-эвакуация гемоторакса [104, 143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: *показано, что ВАТС, выполненная в первые 3-14 дней после травмы, позволяет успешно эвакуировать сгусток, уменьшают частоту выполнения торакотомии и осложнений, в том числе эмпиемы плевры, сокращает продолжительность госпитализации пациента. В более поздние сроки торакотомный доступ является предпочтительным.*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у всех пациентов с внутриплевральным кровотечением из сосудов грудной стенки, разрывами легкого и диафрагмы выполнение торакоскопического вмешательства по причине меньшей инвазивности в сравнении с торакотомией и сопоставимыми возможностями (при наличии соответствующего оснащения и опыта оперирующего хирурга) [70, 143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *при закрытой травме грудной клетки торакоскопически можно выполнить все те же виды операций, что и при ранениях: остановку неинтенсивного внутриплеврального кровотечения из поврежденных сосудов грудной стенки, ушивание разрывов легкого и диафрагмы, декомпрессию средостения [45, 143].*

При одномоментном поступлении сразу после дренирования плевральной полости 1 л крови и более, а также при ее протрагированном выделении с объемной скоростью более 250 мл/час показана торакотомия [91, 45, 143].

Наиболее частым источником внутриплеврального кровотечения при закрытой травме являются межреберные сосуды. Для остановки такого кровотечения следует использовать наиболее быстро осуществимые способы — например, наложение перикостальных швов (дистальнее и проксимальнее места кровотечения), прижимающего межреберный сосудистый пучок к ребру. Ошибкой следует считать попытки выделить кровоточащий сосуд, клипировать его и т.д., так как это приводит к неоправданной кровопотере и потере времени. Ушивание разрывов (или вторичных ранений осколками ребер) легкого с целью уменьшения длительности однолегочной вентиляции, которая может оказать крайне негативное влияние на состояние пациента, следует выполнять максимально быстрым и простым способом: прошиванием раневого канала сшивающим аппаратом, клиновидной резекцией размозженного участка легкого и т.д. В данной ситуации ошибкой следует считать более сложные способы, применяемые в плановой торакальной хирургии.

Разрыв аорты

Рекомендуется всем пострадавшим с разрывами аорты выполнение срочной прямой аортографии и гемостаза путем установки стент-графта, а при невозможности этого - проведение левосторонней торакотомии с попыткой ушивания раны сосуда на тефлоновых или других прокладках [45, 143, 145].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Повреждения сердца и перикарда

Рекомендуется всем пострадавшим с явными признаками тампонады сердца выполнение экстренной торакотомии, перикардиотомии, ревизии перикарда и устранение источника кровотечения. При подозрении на наличие тампонады сердца и повреждение крупных сосудов средостения производится лечебно-диагностическая торакоскопия. Лечение пострадавших с ушибом сердца соответствует терапии, проводимой при остром инфаркте миокарда [45, 145].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Иная травма легкого (легких), травма крупных бронхов, трахеи (грудного отдела)

Рекомендуется у всех пациентов при выявлении в ходе лечебно-диагностической видеоторакоскопии не диагностированного ранее разрыва трахеи и/или крупных бронхов проведение конверсии (выполнение «традиционной» торакотомии) с целью ушивания поврежденных структур традиционным способом и герметизации указанных структура также устранения (в случае ее наличия) либо профилактики (при ее отсутствии) острой дыхательной недостаточности. [25, 45, 140, 143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется при разрывах одного из главных бронхов использование раздельной легочной интубации с целью компенсации дыхательной функции пациента при помощи аппарата ИВЛ, предупреждения заброса крови в непораженное легкое, в том числе при наличии бронхоплевральной фистулы [25, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *при разрывах гребешков (шпор) крупных бронхов может производиться герметизация бронхов путем временного эндобронхиального клипирования (без торакотомии) [139, 143].*

Травма диафрагмы

Не рекомендуется проводить специфические мероприятия или действия по поводу повреждения диафрагмы при ЗТГ в рамках неотложной помощи вне медицинской организации, так как травма диафрагмы или ее отсутствие на догоспитальном этапе не могут быть достоверно диагностированы [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется выполнение хирургического лечения у всех пациентов с диагностированной травмой диафрагмы в целях предотвращения (устранения) компрессии легкого органами брюшной полости, а также ущемления диафрагмальных грыж [45, 105, 106, 138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: *в хирургическом стационаре установленный диагноз разрыва диафрагмы должен считаться показанием для выполнения неотложной операции в связи с дыхательной недостаточностью за счет компрессии лёгкого переместившимися в плевральную полость органами брюшной полости, а также в связи с опасностью ущемления и некроза этих органов брюшной полости. Выявление дефекта диафрагмы следует считать основанием для констатации высокого риска ущемления органов. Кроме того, неликвидированные дефекты диафрагмы, как правило, приводят к формировнаию диафрагмальной грыжи [55, 97, 138]. Выраженную симптоматику со стороны сердечно-сосудистой системы нельзя расценивать как абсолютное противопоказание к оперативному лечению. Она может быть вызвана перемещением органов брюшной полости через дефект в диафрагме в плевральную полость (рефлекторное влияние, непосредственное сдавление) и требует лишь кратковременной подготовки к операции. Целью операции является устранение компрессионного синдрома (вправление органов брюшной полости в их естественные анатомические условия) и ликвидация дефекта диафрагмы [107, 138].*

Рекомендуется у всех пациентов с травматическим повреждением диафрагмы выбор в качестве оперативного доступа торакотомии на стороне повреждения с учетом других возможных клинических обстоятельств, которые могут быть ведущими [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *если ЗТГ является изолированной или доминирующей, то при диагностированном разрыве диафрагмы необходимо предпринять торакотомию на стороне повреждения. В таких ситуациях показанием к экстренной и неотложной торакотомии могут выступать в первую очередь другие жизнеугрожающие патологические состояния: профузное внутриплевральное кровотечение, быстро нарастающий пневмоторакс, подозрение на ранение сердца и крупных сосудов, продолжающееся внутриплевральное кровотечение с объемом кровопотери 300 мл/ч и более, некупируемый клапанный пневмоторакс, открытый пневмоторакс с массивным повреждением легкого, ранение пищевода [108, 138].*

Рекомендуется у всех пациентов с диагностированным травматическим повреждением правого купола диафрагмы выполнение торакотомии, в том числе в виде перехода экстренной лапаротомии на данное вмешательство, с целью устранения описанного повреждения, не возможного при использовании абдоминального доступа [108].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Рекомендуется у пациентов с диагностированным травматическим повреждением диафрагмы и исключенной другой внутригрудной патологией выполнять боковую торакотомию в VII межреберье [57,109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у пациентов с травматическим повреждением диафрагмы при обнаружении некротизированной петли кишки или стенки желудка с целью предотвращения осложнений придерживаться следующего алгоритма действий: погружение пораженного органа в брюшную полость; ликвидация дефекта диафрагмы; санирование и дренирование плевральной полости; ушивание торакотомной раны; переход на лапаротомию [60, 144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у всех пациентов с травматическим разрывом диафрагмы его ушивание П-образными швами нерассасывающейся нитью, по возможности с созданием дубликатуры из местных тканей [108].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Не рекомендуется рутинное применение торакоскопии у пациентов с целью закрытия повреждения диафрагмы, локализующегося на перикардиальном уровне, по причине значительной технической сложности и длительности подобного вмешательства [60, 145].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *при подтвержденном диагнозе повреждения диафрагмы у пациентов в стабильном состоянии, а также при наличии у хирурга достаточного опыта, можно рассмотреть возможность видеоассистированной торакоскопии. Однако даже в этом случае закрытие повреждения, локализующегося на перикардиальном уровне, весьма проблематично [60]. При закрытых торакоабдоминальных повреждениях до 22% ран диафрагмы может быть зашито при выполнении видеоторакоскопии, в то же время при торакоабдоминальных ранениях сделать это во время видеолапароскопии удается лишь в 8% наблюдений [138].*

Травма пищевода (грудного отдела)

Рекомендуется консервативное лечение (исключение питания через рот, антибактериальная терапия, инфузионная терапия) у пациентов с неполными повреждениями пищевода и отсутствием гнойного процесса в клетчатке шеи и средостения, с затеканием контрастного средства не более чем на 1 см при условии широкого сообщения образовавшейся полости в околопищеводной клетчатке с просветом пищевода, легко опорожняющейся в просвет пищевода [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *в среднем консервативное лечение неполных повреждений стенок пищевода продолжается 4-6 суток. Отсутствие эффекта от проводимой терапии, тем более прогрессирование воспалительных изменений является показанием к оперативному лечению.*

Рекомендуется зондовое питание (установка назогастрального зонда) всем пациентам с разрывами верхнегрудного отделов пищевода [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется оперативное лечение пациентам с травмой пищевода, у которых при рентгенологическом обследовании выявлено затекание контрастного средства в область средостения на протяжении более чем 1 см [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется трансцервикальная медиастинотомия (чресшейная медиастинотомия) как оперативный доступ у пациентов с травмами верхнегрудного отдела пищевода для ушивания дефекта пищевода, дренирования средостения, а также при повреждениях среднегрудного отдела пищевода в случаях ограничения объема хирургического вмешательства дренированием средостения [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *в зависимости от стороны повреждения пищевода осуществляются левосторонний, правосторонний или двусторонний доступы (при множественных повреждениях пищевода).*

Рекомендуется трансплевральный доступ (торакотомия) как оперативный доступ у пациентов при необходимости как ушивания разрывов грудного отдела пищевода, так и для его резекции в случае его тотального поражения [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется лапаротомия как оперативный доступ у пациентов при разрывах нижнегрудного и абдоминального отделов пищевода для ушивания дефектов пищевода и дренирования средостения [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется фундопликация при проведении хирургического лечения всем пациентам с разрывами нижнегрудного отдела пищевода [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *у пациентов с подобными травматическими повреждениями наблюдается заброс желудочного содержимого через дефект стенки пищевода в средостение, плевральные полости, что значительно осложняет лечение этой группы пациентов и требует проведения фундопликации.*

Рекомендуется абдоминоцервикальный доступ как предпочтительный у пациентов в случаях невозможности сохранения органа (гигантские одиночные или множественные разрывы грудного отдела пищевода, сопровождающиеся некрозом его стенки) [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *наличие гнойного медиастинита и эмпиемы плевры не является противопоказанием к данной операции.*

Рекомендуется пациентам укрепление линии швов дефекта всех отделов пищевода укреплять поперечнополосатой мышцей «на ножке» для профилактики их несостоятельности [45, 143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется проведение эндоскопического лечения травматических повреждений (клипирование дефектов стенки пищевода, его стентирования, установка эндоскопической ВАК-системы) только при наличии соответствующего опыта хирурга и малых размерах дефекта (по причине малой исследованности данных методик) [20, 143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у всех пациентов, перенесших перфорацию пищевода, удаление гастростомы не ранее чем через 3 месяца с момента повреждения пищевода, при отсутствии затеков за контуры пищевода в условиях рентгенологического контрастного исследования [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у всех пациентов, перенесших перфорацию пищевода, удаление гастростомы не ранее чем через 6-12 месяцев с момента повреждения пищевода, в условиях наличия ложного хода (затека) в средостение) по результатам рентгенологического контрастного исследования пищевода [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у всех пациентов, перенесших перфорацию пищевода и имеющих функционирующий желудочный свищ на месте удаленной гастростомы, закрытие указанного свища не ранее, чем через 6 месяцев с момента травмы пищевода [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Травма иных органов грудной полости

Травма грудного лимфатического протока

Рекомендуется у всех пациентов с травмой грудного лимфатического протока и продолжающейся хилореей дренирование плевральных полостей при помощи плеврального дренажа либо плевральных пункций (на выбор лечащего врача) [52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *частота плевральных пункций зависит от темпа накопления хилуса, проявления признаков дыхательной недостаточности и нарушения сердечной деятельности вследствие сдавления легкого, смещения средостения, перегиба крупных вен. Иногда пункцию плевральной полости приходится производить срочно, по жизненным показаниям. Предпочтение следует отдавать дренированию плевры и наладить постоянную аспирацию с разрежением 14,7—19,6 кПа (150—200 мм вод. ст.). Наличие подобного дренажа позволяет не только полностью удалить скопившийся хилус, но осуществлять ежедневный мониторинг количества теряемой жидкости. Кроме этого, дренирование позволяет более эффективно выполнить реаэрацию коллабированного легкого.*

Рекомендуется у всех пациентов с травматическим хилотораксом руководствоваться при планировании необходимости оперативного вмешательства наличием или отсутствием следующих показаний: примерная стабильность количества теряемого хилуса в течение 2-3 недель; начинающееся истощение пациента [52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у всех пациентов с травмой грудного лимфатического протока и продолжающейся хилореей при затруднениях и/или противопоказаниях к наружному дренированию наложение плевроперитонеального шунта [52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *альтернативой наружного дренирования является плевроперитонеальный шунт. Он показан пациентам, которые из-за тяжести общего состояния не могут перенести более инвазивную хирургическую процедуру, а хилорея сохраняется, несмотря на консервативную терапию [110, 111]. По хирургической технике постановка шунта аналогична обычному дренированию плевральной полости. Она также может уменьшить потери питательных веществ, жидкости и клеток по сравнению с наружным дренированием. Пациентам объясняют необходимость периодически промывать шунт. В 10% шунт может облитерироваться фибрином, что вынуждает его переставлять. Сброс жидкости в брюшную полость приводит к возникновению хилезного асцита, который не создает существенных проблем.*

Рекомендуется у всех пациентов с травмой грудного лимфатического протока и продолжающейся хилореей при наличии торакального дренажа и общей ослабленности пациента с высоким риском хирургического вмешательства выполнение плевродеза [52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: а*льтернативным методом, уменьшающим хилоторакс, является плевродез. При наличии торакального дренажа это можно осуществить через его просвет. Химический плевродез показан при упорном хилотораксе у ослабленных пациентов, у которых риск хирургического вмешательства крайне высокий. У других пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, химический плевродез как компонент операции, также может применяться интраоперационно после перевязки грудного протока.*

Не рекомендуется электрокоагуляция и использование электроножа у всех пациентов как основной метод рассечения и соединения тканей грудного лимфатического протока по причине часто развивающейся хилореи в зоне вмешательства [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у всех пациентов с травматическим хилотораксом при проведении оперативного вмешательства принимать меры к устранению хилореи и облитерации плевральной полости [112].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Рекомендуется у всех пациентов применять торакоскопические методы лечения травмы грудного лимфатического протока при наличии соответствующей квалификации персонала и оснащения, за исключением случаев наличия абсолютных показаний к торакотомии [113–115].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: торакоскопические операции на грудном лимфатическом протоке в настоящее время сравнялись по возможностям с открытыми вмешательствами (торакотомиями), однако связаны с меньшей травматизацией тканей.

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 с диагнозом ЗТГ проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств с целью улучшения качества жизни в дальнейшем [116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. *Методы реабилитации пациентов с травмой грудной клетки, находящихся без сознания и находящихся на ИВЛ, значительно отличаются от реабилитации пациентов, которые находятся в сознании и дышат спонтанно. Целями реабилитации этих пациентов являются предотвращение респираторных осложнений и тромбоза глубоких вен. Респираторные методики комбинируются в зависимости от общего состояния пациента и типа травмы (односторонний или двусторонний серийный перелом ребер, реберный клапан, ушиб легкого, плевральный выпот, травма бронхов). Своевременное применение ранней реабилитации предотвращает появление ранних (ателектаз легких, бронхопневмония) и поздних осложнений (нагноение гематом, эмпиема) [116]*.

Первый (госпитальный) этап реабилитации

Рекомендуется у всех пациентов при планировании и проведении хирургического лечения следовать протоколам fast-track rehabilitation («быстрый путь») и ERAS — enhanced recovery after surgery («ускоренное восстановление после операции») [117–119].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *в указанные протоколы входят мероприятия по информированию и подготовке пациента к операции, отказ от рутинного использования инвазивных процедур без доказанной эффективности (механическая очистка кишечника, предоперационное голодание), комплексное обезболивание, специализированные протоколы проведения анестезиологического пособия, отказ от рутинного использования катетеров и дренажей, ранняя мобилизация пациентов с первых-вторых послеоперационных суток (активизация и вертикализация).*

Рекомендуется у всех пациентов раннее начало восстановительного лечения, направленного на восстановление объема движений в оперированной части тела, восстановление тонуса и увеличение силы мышц, профилактику кардиореспираторных нарушений в целях улучшения функциональных результатов после операций в торакальной хирургии [117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется проведение всем пациентам с закрытой травмой груди мультимодального купирования болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде для улучшения результатов лечения и качества жизни пациента [117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *По данным Международной ассоциации по изучению боли, боль является не только многогранным синдромом, но и фактором риска развития осложнений, связанных с травмой грудной клетки. Наличие боли может ухудшить дыхательные экскурсии, нарушая вентиляционную функцию, усугубляя нарушения механики дыхания, вызванное воспалением и возможным ушибом, уже имеющимся у пациента с закрытой травмой [120]. Кроме того, поверхностное дыхание нарушает дренажную функцию бронхов, вызывает задержку мокроты, подавляет кашлевой рефлекс. Кашлевой рефлекс, подавленный болью, приводит к ателектазу и повышает риск развития пневмонии. Недостаточное обезболивание пациента с закрытой травмой грудной клетки приводит к снижению эластичности легких, несоответствию вентиляции и перфузии, гипоксемии и респираторному дистресс-синдрому [121,122]. Неадекватный контроль боли может привести к недостаточному сну, недоеданию, психологическому стрессу, депрессии, возбуждению, длительному выздоровлению и ограничению нормальной повседневной активности [123,124]. Боль без лечения оказывает сильное неблагоприятное воздействие на центральную и периферическую гемодинамику, желудочно-кишечной систему и функцию почек [125-127]. Своевременное и адекватное обезболивание при травме груди не только снижает количество осложнений, но также сокращает сроки госпитализации и затраты на лечение [128,129].*

Физиотерапевтическое лечение пациентов с ЗТГ — это область клинической практики, которая требует дальнейшего изучения и научного обоснования. Небольшое количество доступных исследований низкого или среднего качества поддерживает использование таких вмешательств, как ранняя мобилизация и вертикализация, функциональная активность в постели и вне ее, упражнения на глубокое дыхание и с положительным давлением на выдохе, активный кашель и способствующие этому физиотерапевтические процедуры для снижения частоты осложнений и сокращения сроков стационарного лечения [130].

Рекомендуется у всех пациентов проведение медицинского массажа (общий массаж медицинский, массаж при переломе костей, массаж грудной клетки медицинский) в целях улучшения качества жизни, уменьшения болевого синдрома и слабости [117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется всем пациентам проведение ЛФК с целью реабилитации [117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Второй этап реабилитации

Рекомендуется у всех пациентов выполнение комплексов ЛФК по 15–30 минут в день до 5 раз в неделю с постепенным увеличением длительности нагрузок после проведения хирургического лечения по поводу закрытых травм груди, аэробные нагрузки длительностью до 150 минут в неделю по рекомендации специалиста для оптимизации восстановления физической формы и улучшения качества жизни пациента [119].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Третий (амбулаторно-поликлинический) этап реабилитации

Основными задачами реабилитации пострадавших с травмами груди на этом этапе являются дальнейшее восстановление физического состояния и трудоспособности пациентов, обеспечение завершения лечения последствий травм и их осложнений, активное наблюдение для ранней диагностики возможных поздних осложнений, лечение сопутствующей хронической патологии, проведение врачебно-трудовой экспертизы и подготовка пациентов к санаторному этапу реабилитации. Проводятся лечебная физкультура, дыхательная гимнастика, физиотерапия. Является важным обеспечение полноценного высококалорийного питания.

Рекомендуется у всех пациентов с диагнозом ЗТГ, в послеоперационном периоде, рекомендовано применение комплексной программы, включающей поддержание активного образа жизни, стабильной массы тела и регулярные занятия ЛФК (аэробные нагрузки низкой интенсивности с постепенным увеличением до аэробной нагрузки умеренной интенсивности) с целью улучшения кардиореспираторной выносливости и качества жизни [119].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Санаторный этап реабилитации

Отбор в местные, климатические, грязевые и бальнеологические санатории производится после завершения пострадавшими стационарного и амбулаторно-поликлинического лечения с учетом особенностей травмы, течения травматической болезни и ее осложнений, компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России от 22.11.2004 г. № 256 (с изменениями и дополнениями от 9 января, 24 декабря 2007 г., 24 декабря 2008 г., 23 июля 2010 г., 15 декабря 2014 г.) «О порядке медицинского отбора и направления больных на санаторно-курортное лечение». Туда направляются пациенты через 4-6 месяцев после травм и операций, без ран, наружных свищей, дренажей и аппаратов внешней фиксации, при наличии окрепших послеоперационных и других рубцов, легочно-сердечной недостаточности не выше I Б стадии.

Задачами санаторного этапа являются:

- *закрепление результатов госпитального и поликлинического этапов реабилитации;*
- *восстановление нарушенных функций и дальнейшее развитие механизмов компенсации (и адаптации) броихолегочной, сердечно-сосудистой и нервной систем;*
- *повышение резистентности организма к неблагоприятным факторам внешней среды;*
- *закаливание организма и активный отдых;*
- *проведение мероприятий по психологической реабилитации и подготовке к профессиональной деятельности.*

Медицинская реабилитация больных, перенесших тяжелую травму груди, на санаторном этапе предусматривает широкое использование климатотерапии и ЛФК, естественных курортных и преформированных физических факторов, лечебного питания

и поддерживающей терапии. Реконвалесцентам, поступившим на лечение в санаторий, на 2-3 дня назначается щадящий режим двигательной активности (со слабой физической нагрузкой). После завершения адаптационного периода их переводят на щадяще-тренирующий (со средней физической нагрузкой) и тренирующий (с общей физической нагрузкой выраженного воздействия) режимы. При этом руководствуются данными общего состояния, функциональными показателями со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, учитывают характер травмы оперативных вмешательств, особенности течения послеоперационного периода и травматической болезни, сроки, прошедшие после травмы и операции, сопутствующую патологию [144].

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

Закрытая травма груди в целом

Рекомендуется проведение мероприятий по предотвращению дорожно-транспортного, производственного и бытового травматизма, по борьбе с алкоголизмом [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется у всех пациентов с закрытой травмой груди, имеющих лабораторно выявленную анемию, вести диагностический поиск в отношении гемоторакса и/или выраженной травматической потери крови, а у пациентов с лейкоцитозом — в отношении развивающихся гнойно-воспалительных осложнений [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется всем пациентам с закрытой травмой груди в целях профилактики нозокомиальной пневмонии в период стационарного лечения подбор курса (курсов) выбор рациональной антибиотикопрофилактики в соответствии с данными микробиологического исследования, включая антибиотикорезистентность и видовой состав потенциальных патогенов, а также с учетом аллергологического анамнеза пациента [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Травма диафрагмы

Рекомендуется с целью динамического наблюденния амбулаторный осмотр всех пациентов с травмой диафрагмы при ЗТГ у врача амбулаторного звена (прием (осмотр,

консультация) врача - хирурга, прием (осмотр, консультация) врача – травматолога – ортопеда) в течение 1 месяца с выполнением контрольной рентгенографии грудной клетки перед возобновлением трудовой деятельности [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: специфических профилактических мероприятий, позволяющих избежать повреждения диафрагмы при закрытой травме груди и/или живота, не существует. Речь может идти только о профилактике посттравматических диафрагмальных грыж, которые могут возникать в случае небольших и незамеченных разрывов диафрагмы в отдаленные сроки после ЗТГ. После хирургического вмешательства по поводу разрыва диафрагмы требуется наблюдение хирургом поликлиники в течение 1 месяца с выполнением контрольной рентгенографии грудной клетки перед возобновлением трудовой деятельности. Это связано с тем, что незамеченные или недостаточно ушитые дефекты диафрагмы могут приводить к образованию диафрагмальной грыжи.

Травма пищевода (грудного отдела)

Рекомендуется у всех пациентов, перенесших перфорацию пищевода, назначать следующие меры по профилактике повторной перфорации и иных осложнений [44]:

• динамическое наблюдение врача-хирурга.

• прием механически обработанной пищи дробно, малыми порциями;

• рентгеноскопия пищевода с контрастированием бария сульфатом** через 1 месяц после выписки из стационара;

• при продолжающейся дисфагии — диагностическая фиброгастроскопия.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

6. Организация оказания медицинской помощи

Закрытая травма груди в целом.

Все специалисты, оказывающие первую помощь как на догоспитальном, так и на госпитальном этапе, должны знать признаки обструкции дыхательных путей и владеть навыками поддержания дыхания пациента, обеспечивая при этом защиту шейного отдела позвоночника. Возможность успешного восстановления проходимости дыхательных путей увеличивается при наличии специального оборудования и навыков для его правильного и безопасного использования. На всех уровнях (догоспитальном, госпитальном) должны быть обеспечены гарантированные возможности для безопасного проведения манипуляций

по восстановлению проходимости дыхательных путей (например, эндотрахеальная интубация, коникотомия, трахеостомия). Эти манипуляции считаются обязательными для бригад скорой медицинской помощи (СМП), что подразумевает предоставление готового к работе оборудования вне зависимости от места нахождения пациента (на догоспитальном этапе, в хирургических или в травматологических отделениях стационара). Необходимое оборудование должно храниться в специальных наборах в каждом отделении. Гарантии безопасности также подразумевают, что персонал, осуществляющий различные манипуляции, хорошо обучен для их успешного выполнения с минимальным количеством осложнений. Сюда входят навыки, полученные во время основного обучения (школы профессионального обучения врачей и среднего медперсонала), и последующее образование должно способствовать сохранению этих навыков. Учитывая возможные осложнения при проведении восстановления проходимости дыхательных путей на догоспитальном этапе (например, при эзофагеальной интубации), необходимо иметь инструменты для контроля правильности постановки эндотрахеальной трубки, где бы ни проводилась эндотрахеальная интубация.

В целях успешного оказания помощи всем пациентам в ходе диагностики сочетанных повреждений грудной клетки в травмоцентре необходимо учитывать следующие особенности таких повреждений и выстраивать работу с их учетом [131]:

• необходимость обследования пациентов в условиях противошоковой операционной;

• дефицит времени;

• приоритет лучевых и инструментальных методов исследования;

• необходимость использования шкал оценки тяжести повреждений и состояния;

• мультидисциплинарность, необходимость привлечения широкого круга исследований и специалистов;

• уточнение и корректировка диагноза в процессе лечения.

Противошоковая операционная является ключевым подразделением травмоцентра (Приказ Минздрава РФ от 15.11.2012 г. № 927н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пострадавшим с сочетанными, множественными и изолированными травмами, сопровождающимися шоком»), куда пациент доставляется, минуя приемное отделение, после предварительного оповещения службой скорой помощи. Такая операционная круглосуточно находится в режиме ожидания и не предназначена для проведения как неотложных, так и плановых общехирургических оперативных вмешательств. В состав мультидисциплинарной дежурной бригады входят врач — хирург, врач — травматолог-ортопед, врач — анестезиолог-реаниматолог, врач-нейрохирург, врач — сердечно-сосудистый хирург, эндовидеохирург. В противошоковой операционной в неотложном порядке осуществляются врачебные осмотры, катетеризация центральной

вены и мочевого пузыря, при необходимости — интубация трахеи и ИВЛ, выполняются взятие проб крови и мочи для лабораторных исследований, ЭКГ, УЗИ поддиафрагмальных пространств, плевральных синусов, полости малого таза и перикарда (FAST — Focused assessment with sonography for trauma) на предмет обнаружения жидкости, обзорная рентгенография поврежденных частей тела, проводятся эндоскопические исследования, инвазивные диагностические мероприятия, экстренные и срочные оперативные вмешательства, а также мониторирование функциональных показателей в процессе купирования травматического шока [131].

После проведения неотложных оперативных вмешательств и противошоковой терапии пациенты переводятся для интенсивного лечения и интенсивного наблюдения в отделение хирургической реанимации, а в последующем, по стабилизации витальных функций, - в травматологическое или хирургическое отделение, либо в отделение сочетанной травмы или отделение торакальной хирургии.

Переломы ребер.

Пациентам с одиночными неосложненными переломами ребер должна быть оказана специализированная хирургическая помощь на амбулаторно-поликлиническом этапе врачом хирургом или врачом травматологом-ортопедом.

В связи с тем, что переломы ребер могут быть компонентом ЗТГ или сочетанной травмы, маршрутизация таких пациентов может определяться тяжестью сочетанной травмы и общего состояния пациента, а также возможностями оказания специализированной торакальной хирургической помощи в экстренном порядке.

При экстренной госпитализации пациентов в лечебное учреждение 1 уровня специализированная хирургическая помощь должна быть оказана врачом-хирургом.

После стабилизации состояния пациента и выведения его из шока по показаниям необходима быстрая транспортировка в многопрофильный стационар более высокого уровня (травмоцентр 1 или 2 уровня), в составе которого есть торакальное хирургическое отделение.

При наличии других повреждений опорно-двигательной системы ведение пациента осуществляется совместно с врачом травматологом-ортопедом [132].

Показания для госпитализации в медицинскую организацию [19,21,133]:

А: госпитализация в хирургическое или травматологическое (предпочтительнее) отделение:

1) перелом трех и более ребер;

2) переломы 1-го и 2-го ребер;

3) наличие тяжелых и сочетанных повреждений (травм);

4) наличие выраженной и/или декомпенсированной сопутствующей патологии, включая таковую у пациентов пожилого возраста, а также при риске декомпенсации такой патологии;

Б: госпитализация в ОРИТ: множественные и сочетанные переломы ребер, в том числе у пациентов с выраженной и/или декомпенсированной сопутствующей патологией, а также при риске декомпенсации такой патологии.

Флотирующие переломы ребер (реберный клапан).

Пациенты с множественными и флотирующими переломами ребер должны быть госпитализированы в торакальное хирургическое отделение для хирургической стабилизации каркаса грудной клетки, а также в связи с риском внутригрудных осложнений и дыхательной недостаточности.

Травма диафрагмы.

В связи с тем, что повреждение диафрагмы является компонентом ЗТГ или сочетанной травмы, маршрутизация таких пациентов должна определяться тяжестью сочетанной травмы и общего состояния пациента, а также возможностями оказания специализированной торакальной хирургической помощи в экстренном порядке.

Специализированная хирургическая помощь в экстренном порядке может быть оказана в травмцентре 1-2 уровня. Оперативное вмешательство по поводу повреждения диафрагмы может быть произведено врачом-хирургом, выполняющим экстренную операцию по поводу закрытой травмы груди/живота при наличии других показаний.

Если состояние пациента с закрытой травмой груди стабильное, показаний к экстренной операции (лапаротомии или торакотомии) нет, то оперативное вмешательство по поводу разрыва диафрагмы может носить отсроченный характер (в течение первых 12 часов от поступления) и для его выполнения должен быть привлечен врач-хирург торакальный либо пострадавший должен быть эвакуирован на следующий этап оказания специализированной помощи — в многопрофильный стационар, имеющий отделение торакальной хирургии [134].

Травма пищевода.

Оказание медицинской помощи всем пациентам с травмой пищевода требует условий специализированных отделений торакальной хирургии и/или специализированных стационаров, и только при отсутствии такой возможности оправдано ее оказание в хирургических отделениях и/или стационарах общего профиля.

Один из методов профилактики травм пищевода, доступный практикующему врачу — информирование населения о возможных причинах травмы пищевода и опасности применения методов самолечения из-за развивающихся тяжелых осложнений, необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью.

Также необходимо обучение и повышение квалификации специалистов (врачей-эндоскопистов, врачей — анестезиологов-реаниматологов, врачей-хирургов,), направленное на изучение клинических проявлений, диагностику и лечение повреждений пищевода.

Оба рассматриваемых метода являются вопросами скорее сферы организации здравоохранения, чем практической торакальной хирургии.

Показания к выписке пациентов с закрытой травмой груди

Стабилизация общего состояния, клинико-рентгенологическое улучшение.

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

Прогноз при неосложнённых переломах 1-2 ребер благоприятен. Сращение происходит через 3-4 недели. Полное сращение грудины наступает через 5-6 недель.

При переломе 3-х и более ребер, двусторонних переломах и экстраторакальных повреждениях значительно возрастает риск осложнений и летального исхода [19,21,133]. При переломах более 6 ребер летальность достигает 15% [135]. Флотирующие переломы ребер являются наиболее угрожающим для жизни состоянием в связи с развитием тяжёлых осложнений (флотация средостения, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, плевропульмональный и травматический шок). Даже при условии своевременного и адекватного лечения летальность варьирует от 25 % до 39 %, в том числе и за счет тяжести сопутствующих повреждений [6,22,44,132]. Летальность выше у пациентов старше 45 лет [136,137].

При изолированной травме диафрагмы прогноз после оперативного лечения благоприятный. При сочетанной травме прогноз определяется тяжестью сопутствующих повреждений. Летальность в этом случае колеблется от 5 до 30% [37–40].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнен прием (консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный или прием (консультация) врача-торакального хирурга первичный, или прием (консультация) врача-хирурга первичный.	Да/нет

2.	Выполнены рентгенография грудной клетки прицельная, и (или) компьютерная томография грудной клетки, и (или) магнитно-резонансная томография грудной клетки.	Да/нет
3.	Выполнено комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	Да/нет
4.	Выполнено хирургическое лечение (при переломе ребер и (или) грудины с нарушением каркасности грудной клетки и парадоксальным дыханием, и (или) при гемотораксе, и (или) при пневмотораксе, и (или) при травмах органов грудной полости, и (или) при продолжающемся кровотечении)	Да/нет
5.	Выполнено лечение нестероидными противовоспалительными и противоревматическими лекарственными препаратами из группы и (или) парацетамолом, и (или) габапентиноидами и опиоидами немедленного высвобождения (при болевом синдроме, в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний	Да/нет
6.	Выполнена рациональная антибиотикопрофилактика нозокомиальной пневмонии в период стационарного лечения пациентов	Да/нет
7.	Выполнено обеспечение проходимости дыхательных путей при оказании неотложной медицинской помощи	Да/нет
8.	Выполнены дыхательные упражнения дренирующие и (или) лечебная физкультура при переломе костей	Да/нет

Список литературы

1. ATLS Subcommittee, American College of Surgeons' Committee on Trauma, International ATLS working group. Advanced trauma life support (ATLS®): student course manual. The tenth edition. Chicago, IL: American College of Surgeons, 2018. 391 p.
2. Ganie F.A., Lone H., Lone G.N., Wani M.L., Singh S., Dar A.M., Wani N.-U.-D., Wani S.N., Nazeer N.-U. Lung contusion: A clinico-pathological entity with unpredictable clinical course. // Bulletin of emergency and trauma. 2013. Vol. 1. P. 7-16.
3. Bingol-Kologlu M., Fedakar M., Yagmurlu A., Fitoz S., Dindar H., Gokcora I.H. Tracheobronchial rupture due to blunt chest trauma: Report of a case. // Surgery today. 2006. Vol. 36. P. 823-826.
4. Robinson C.L.N. The management of chylothorax // The Annals of Thoracic Surgery. Elsevier BV, 1985. Vol. 39, № 1. P. 90-95.
5. Willich E. Trauma and hemorrhage of the thymus // The thymus. Springer Berlin Heidelberg, 1992. P. 205-208.
6. Velmahos G.C., Vassiliu P., Chan L.S., Murray J.A., Berne T.V., Demetriades D. Influence of flail chest on outcome among patients with severe thoracic cage trauma. // International surgery. 2002. Vol. 87. P. 240-244.
7. Абакумов А.М. Травматический свернувшийся гемоторакс (диагностика и лечение): Автореф. Дис. ... канд. Мед. Наук: 14.00.27. Москва, 2004. P. 28.
8. Дружкин С.Г. Выбор тактики хирургического лечения при свернувшемся гемотораксе : Автореферат дис. ... Кандидата медицинских наук : 14.01.17. Ярославль: Нац. медико-хирург. центр им. Н.И. Пирогова, 2016. P. 23.
9. O'Connor J.V., Kufera J.A., Kerns T.J., Stein D.M., Ho S., Dischinger P.C., Scalea T.M. Crash and occupant predictors of pulmonary contusion. // The Journal of trauma. 2009. Vol. 66. P. 1091-1095.
10. Coughlin T.A., Ng J.W.G., Rollins K.E., Forward D.P., Ollivere B.J. Management of rib fractures in traumatic flail chest: A meta-analysis of randomised controlled trials. // The bone & joint journal. 2016. Vol. 98-B. P. 1119-1125.
11. Horst K., Andruszkow H., Weber C.D., Pishnamaz M., Herren C., Zhi Q., Knobe M., Lefering R., Hildebrand F., Pape H.-C. Thoracic trauma now and then: A 10 year experience from 16,773 severely injured patients. // PloS one. 2017. Vol. 12. P. e0186712.
12. O'Connor J.V., Adamski J. The diagnosis and treatment of non-cardiac thoracic trauma. // Journal of the Royal Army Medical Corps. 2010. Vol. 156. P. 5-14.
13. Mizushima Y., Hiraide A., Shimazu T., Yoshioka T., Sugimoto H. Changes in contused lung volume and oxygenation in patients with pulmonary parenchymal injury after blunt chest trauma. // The American journal of emergency medicine. 2000. Vol. 18. P. 385-389.
14. Bradley M., Okoye O., DuBose J., Inaba K., Demetriades D., Scalea T., O'Connor J., Menaker J., Morales C., Shiflett T., Brown C. Risk factors for post-traumatic pneumonia in patients with retained haemothorax: Results of a prospective, observational AAST study. // Injury. 2013. Vol. 44. P. 1159-1164.
15. Shemmeri E., Vallieres E. Blunt tracheobronchial trauma. // Thoracic surgery clinics. 2018. Vol. 28. P. 429-434.

16. Melo E.L.A., Menezes M.R. de, Cerri G.G. Abdominal gunshot wounds: Multi-detector-row CT findings compared with laparotomy: A prospective study. // Emergency radiology. 2012. Vol. 19. P. 35-41.

17. Berardoni N.E., Kopelman T.R., O'Neill P.J., August D.L., Vail S.J., Pieri P.G., Singer Pressman M.A. Use of computed tomography in the initial evaluation of anterior abdominal stab wounds. // American journal of surgery. 2011. Vol. 202. P. 690-5; discussion 695-6.

18. Резолюция XXVII пленума хирургов республики Беларусь и республиканской научно-практической конференции «актуальные вопросы неотложной хирургии» по совершенствованию оказания лечебной помощи при травме груди. 2016. P. 8.

19. Freixinet J., Beltran J., Rodriguez P.M., Julia G., Hussein M., Gil R., Herrero J. Indicadores de gravedad en los traumatismos toracicos // Archivos de bronconeumologia. 2008. Vol. 44. P. 257-262.

20. Pearson's thoracic and esophageal surgery. 3rd ed. / ed. Patterson G.A., Cooper J.D., Deslauriers J., Lerut A.E.M.R., Luketich J.D., Rice T.W. Churchill Livingstone, 2008. Vol. 1-2. P. 2714.

21. Liman S.T., Kuzucu A., Tastepe A.I., Ulasan G.N., Topcu S. Chest injury due to blunt trauma. // European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2003. Vol. 23. P. 374-378.

22. Gunduz M., Unlugenc H., Ozalevli M., Inanoglu K., Akman H. A comparative study of continuous positive airway pressure (CPAP) and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with flail chest. // Emergency medicine journal : EMJ. 2005. Vol. 22. P. 325-329.

23. Marini J.J., Wheeler A.P. Critical care medicine: The essentials. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. P. 580.

24. Myers J.W., Tannehill-Jones R., Neighbors M. Principles of pathophysiology and emergency medical care. Albany, N.Y.: Delmar Thomson Learning, 2002. P. 480.

25. Цыбуляк Г.Н. Частная хирургия механических повреждений. СПб.: Гиппократ, 2011. P. 571.

26. Freixinet Gilart J., Hernandez Rodriguez H., Martinez Vallina P., Moreno Balsalobre R., Rodriguez Suarez P., SEPAR. Guidelines for the diagnosis and treatment of thoracic traumatism. // Archivos de bronconeumologia. 2011. Vol. 47. P. 41-49.

27. Бисенков Л.Н., Кочергаев О.В. Диагностика и лечение ушибов легких при закрытых сочетанных травмах груди // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1998. № 3. P. 43-47.

28. Chou Y.-P., Lin H.-L., Wu T.-C. Video-assisted thoracoscopic surgery for retained hemothorax in blunt chest trauma. // Current opinion in pulmonary medicine. 2015. Vol. 21. P. 393-398.

29. Тулупов А.Н., Мануковский В.А., Бесаев Г.М. и др. Реберный клапан при тяжелой сочетанной закрытой травме груди: когда и как фиксировать // Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. – 2021. - № 2 (3).- С. 48-54.

30. Bader A., Rahman U., Morris M., McCormack J.E., Huang E.C., Zawin M., Vosswinkel J.A., Jawa R.S. Pulmonary contusions in the elderly after blunt trauma: Incidence and outcomes. // The Journal of surgical research. 2018. Vol. 230. P. 110-116.

31. Elmali M., Baydin A., Nural M.S., Arslan B., Ceyhan M., Gurmen N. Lung

parenchymal injury and its frequency in blunt thoracic trauma: The diagnostic value of chest radiography and thoracic CT. // Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey). 2007. Vol. 13. P. 179-182.

32. Bary M.A., Branscheid D., Mertzlufft F., Beshay M. Long term management of thoracic trauma in a high frequency trauma center: What have we learned? // Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery. Springer Science; Business Media LLC, 2018. Vol. 26, № 1. P. 73-81.

33. Huber S., Biberthaler P., Delhey P., Trentzsch H., Winter H., Griensven M. van, Lefering R., Huber-Wagner S., Trauma Register D.G.U. Predictors of poor outcomes after significant chest trauma in multiply injured patients: A retrospective analysis from the german trauma registry (trauma register DGU®). // Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine. 2014. Vol. 22. P. 52.

34. Zreik N.H., Francis I., Ray A., Rogers B.A., Ricketts D.M. Blunt chest trauma: Soft tissue injury in the thorax. // British journal of hospital medicine (London, England : 2005). 2016. Vol. 77. P. 78-83.

35. Misao T., Yoshikawa T., Aoe M., Iga N., Furukawa M., Suezawa T., Tago M. Bronchial and cardiac ruptures due to blunt trauma. // General thoracic and cardiovascular surgery. 2011. Vol. 59. P. 216-219.

36. Cheaito A., Tillou A., Lewis C., Cryer H. Traumatic bronchial injury. // International journal of surgery case reports. 2016. Vol. 27. P. 172-175.

37. Abdellatif W., Chow B., Hamid S., Khorshed D., Khosa F., Nicolaou S., Murray N. Unravelling the mysteries of traumatic diaphragmatic injury: An up-to-date review. // Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes. 2020. Vol. 71. P. 313-321.

38. Thiam O., Konate I., Gueye M.L., Toure A.O., Seck M., Cisse M., Diop B., Dirie E.S., Ka O., Thiam M., Dieng M., Dia A., Toure C.T. Traumatic diaphragmatic injuries: Epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects. // SpringerPlus. 2016. Vol. 5. P. 1614.

39. Iadicola D., Branca M., Lupo M., Grutta E.M., Mandala S., Cocorullo G., Mirabella A. Double traumatic diaphragmatic injury: A case report. // International journal of surgery case reports. 2019. Vol. 61. P. 82-85.

40. Al-Thani H., Jabbour G., El-Menyar A., Abdelrahman H., Peralta R., Zarour A. Descriptive analysis of right and left-sided traumatic diaphragmatic injuries; case series from a single institution. // Bulletin of emergency and trauma. 2018. Vol. 6. P. 16-25.

41. Carter B.N., Giuseffi J., Felson B. Traumatic diaphragmatic hernia. // The American journal of roentgenology and radium therapy. 1951. Vol. 65. P. 56-72.

42. Baloyiannis I., Kouritas V.K., Karagiannis K., Spyridakis M., Efthimiou M. Isolated right diaphragmatic rupture following blunt trauma. // General thoracic and cardiovascular surgery. 2011. Vol. 59. P. 760-762.

43. Куприянов П.А. Современные проблемы грудной хирургии. Л.: Речь, 1954. P. 451.

44. Вагнер Е.А. Хирургия повреждений груди. М.: Медицина, 1981. P. 288.

45. Тулупов А. Н., Мануковский В.А. Политравма: руководство для врачей. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 960 с. - DOI: 10.33029/9704-6527-1-PTO2022-1-960. ISBN 978-5-9704-6527-1.

46. Ковальчук В.И., Сазонов К.Н., Сулиманов Р.А., Козак А.Р. Хирургическая тактика при свернувшемся посттравматическом гемотораксе // Сочетанная травма и травматический шок. Л., 1988. P. 122-125.

47. Moore E.E., Malangoni M.A., Cogbill T.H., Shackford S.R., Champion H.R., Jurkovich G.J., McAninch J.W., Trafton P.G. Organ injury scaling. IV: Thoracic vascular, lung, cardiac, and diaphragm. // The Journal of trauma. 1994. Vol. 36. P. 299-300.

48. RuDusky B.M. Classification of myocardial contusion and blunt cardiac trauma. // Angiology. 2007. Vol. 58. P. 610-613.

49. Grimes O.F. Traumatic injuries of the diaphragm. Diaphragmatic hernia. // American journal of surgery. 1974. Vol. 128. P. 175-181.

50. Brombart M.M. La radiologie clinique de l'oesophage. Paris: Masson, 1956. P. 466.

51. DeMeester T.R., Lafontaine E. The pleura // Surgery of the chest, 5th ed. / ed. Sabiston D.C., Spencer F.C. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990. P. 444--497.

52. Перельман М.И., Юсупов И.А., Седова Т.Н. Хирургия грудного протока. М.: Медицина, 1984. P. 133.

53. Жестков К.Г., Барский Б.В., Воскресенский О.В. Мини-инвазивная хирургия в лечении флотирующих переломов ребер // Тихоокеанский медицинский журнал. 2006. № 1. P. 62-66.

54. Вишневский А.А., Рудаков С.С., Миланов Н.О. Хирургия грудной стенки: руководство. М.: Видар, 2005. P. 312.

55. Торакальная хирургия: Руководство для врачей / ed. Бисенков Л.Н. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. P. 928.

56. Барский Б.В. Метод мини-инвазивной фиксации флотирующих переломов ребер (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. Дис. ... канд. Мед. наук. Москва, 2007. P. 26.

57. Петровский Б.В., Каншин Н.Н., Николаев Н.О. Хирургия диафрагмы. Л.: Медицина, 1966. P. 336.

58. Shorr R.M., Crittenden M., Indeck M., Hartunian S.L., Rodriguez A. Blunt thoracic trauma. Analysis of 515 patients. // Annals of surgery. 1987. Vol. 206. P. 200-205.

59. Williams M., Carlin A.M., Tyburski J.G., Blocksom J.M., Harvey E.H., Steffes C. P., Wilson R.F. Predictors of mortality in patients with traumatic diaphragmatic rupture and associated thoracic and/or abdominal injuries. // The American surgeon. 2004. Vol. 70. P. 15762; discussion 162-3.

60. Freeman R.K., Al-Dossari G., Hutcheson K.A., Huber L., Jessen M.E., Meyer D. M., Wait M.A., DiMaio J.M. Indications for using video-assisted thoracoscopic surgery to diagnose diaphragmatic injuries after penetrating chest trauma. // The Annals of thoracic surgery. 2001. Vol. 72. P. 342-347.

61. Абакумов М.М., Ермолова И.В., Погодина А.Н. Диагностика и лечение разрывов диафрагмы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2000. № 7. P. 28-33.

62. Mahamid A., Peleg K., Givon A., Alfici R., Olsha O., Group I.T., Ashkenazi I. Blunt traumatic diaphragmatic injury: A diagnostic enigma with potential surgical pitfalls. // The American journal of emergency medicine. 2017. Vol. 35. P. 214-217.

63. Rizoli S.B., Brenneman F.D., Boulanger B.R., Maggisano R. Blunt diaphragmatic and thoracic aortic rupture: An emerging injury complex. // The Annals of thoracic surgery. 1994.

Vol. 58. P. 1404-1408.

64. Kuzdzal J., Asamura H., Detterbeck F.C., Goldstraw P., Lerut A., Lerut T., Thomas P., Treasure T., Medycyna Praktyczna, European Society of Thoracic Surgeons. ESTS textbook of thoracic surgery: Vol. 2. Medycyna Praktyczna, 2014. P. 897-905.

65. Schild H.H., Strunk H., Weber W., Stoerkel S., Doll G., Hein K., Weitz M. Pulmonary contusion: CT vs plain radiograms. // Journal of computer assisted tomography. 1989. Vol. 13. P. 417-420.

66. Феличано Д.В., Маттокс К.Л., Мур Э.Е. Травма. В 3 томах. Том 2 / ed. Якимов Л.А., Матвеев Н.Л. М.: Издательство Панфилова; Бином. Лаборатория знаний,

2013. P. 736.

67. Хирургия тяжелых сочетанных повреждений: атлас / ed. Парфенов В.Е., Тулупов А.Н. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2018. P. 458.

68. Клиническая хирургия. В 3 т. Том 1: Национальное руководство / ed. Савельев В.С., Кириенко А.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. P. 864.

69. Lim B.L., Teo L.T., Chiu M.T., Asinas-Tan M.L., Seow E. Traumatic diaphragmatic injuries: A retrospective review of a 12-year experience at a tertiary trauma centre. // Singapore medical journal. 2017. Vol. 58. P. 595-600.

70. Сигал Е.И., Жестков К.Г., Бурмистров М.В., Пикин О.В. Торакоскопическая хирургия. М.: Авторский тираж, 2012. P. 352.

71. Mancini A., Duramë A., Barbois S., Abba J., Ageron F.-X., Arvieux C. Relevance of early CT scan diagnosis of blunt diaphragmatic injury: A retrospective analysis from the northern french alps emergency network. // Journal of visceral surgery. 2019. Vol. 156. P. 3-9.

72. Dreizin D., Bergquist P.J., Taner A.T., Bodanapally U.K., Tirada N., Munera F. Evolving concepts in MDCT diagnosis of penetrating diaphragmatic injury. // Emergency radiology. 2015. Vol. 22. P. 149-156.

73. Patlas M.N., Leung V.A., Romano L., Gagliardi N., Ponticiello G., Scaglione M. Diaphragmatic injuries: Why do we struggle to detect them? // La Radiologia medica. 2015. Vol. 120. P. 12-20.

74. Turmak M., Deniz M.A., Ozmen C.A., Aslan A. Evaluation of the multi-slice computed tomography outcomes in diaphragmatic injuries related to penetrating and blunt trauma. // Clinical imaging. 2018. Vol. 47. P. 65-73.

75. Lee J.Y., Sul Y.H., Ye J.B., Ko S.J., Choi J.H., Kim J.S. Right-sided diaphragmatic rupture in a poly traumatized patient. // Annals of surgical treatment and research.

2018. Vol. 94. P. 342-345.

76. Leung V.A., Patlas M.N., Reid S., Coates A., Nicolaou S. Imaging of traumatic diaphragmatic rupture: Evaluation of diagnostic accuracy at a level 1 trauma centre. // Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes. 2015. Vol. 66. P. 310-317.

77. Blaivas M., Lyon M., Duggal S. A prospective comparison of supine chest radiography and bedside ultrasound for the diagnosis of traumatic pneumothorax. // Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine. 2005. Vol. 12. P. 844-849.

78. Ku B.S., Fields J.M., Carr B., Everett W.W., Gracias V.H., Dean A.J. Clinician-performed beside ultrasound for the diagnosis of traumatic pneumothorax. // The western journal

of emergency medicine. 2013. Vol. 14. P. 103-108.

79. Афончиков В.С. Эндоскопическая диагностика и респираторная терапия бронхолегочных осложнений у пациентов с сочетанной шокогенной травмой: Автореф. Дис. ... Канд. Мед. наук. СПб., 2004. P. 22.

80. Тулупов А.Н., Луфт В.М., Синенченко Г.И., Лапицкий А.В., Тания С.Ш. Ранние энтеральные инфузии в комплексном лечении тяжелой сочетанной травмы груди // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014. № 5. P. 48-53.

81. Omert L., Yeaney W.W., Protetch J. Efficacy of thoracic computerized tomography in blunt chest trauma. // The American surgeon. 2001. Vol. 67. P. 660-664.

82. Henry M., Arnold T., Harvey J., Pleural Diseases Group B.T.S. Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. // Thorax. 2003. Vol. 58 Suppl 2. P. ii39-ii52.

83. Baumann M.H., Strange C., Heffner J.E., Light R., Kirby T.J., Klein J., Luketich J.D., Panacek E.A., Sahn S.A., Group A.A.C.P.P.C. Management of spontaneous pneumothorax: An american college of chest physicians delphi consensus statement. // Chest. 2001. Vol. 119. P. 590-602.

84. Velmahos G.C., Demetriades D., Chan L., Tatevossian R., Cornwell E.E., Yassa N., Murray J.A., Asensio J.A., Berne T.V. Predicting the need for thoracoscopic evacuation of residual traumatic hemothorax: Chest radiograph is insufficient. // The Journal of trauma. 1999. Vol. 46. P. 65-70.

85. Rodriguez R.M., Canseco K., Baumann B.M., Mower W.R., Langdorf M.I., Medak A.J., Anglin D.R., Hendey G.W., Addo N., Nishijima D., Raja A.S. Pneumothorax and hemothorax in the era of frequent chest computed tomography for the evaluation of adult patients with blunt trauma. // Annals of emergency medicine. 2019. Vol. 73. P. 58-65.

86. Rocco M., Carbone I., Morelli A., Bertoletti L., Rossi S., Vitale M., Montini L., Passariello R., Pietropaoli P. Diagnostic accuracy of bedside ultrasonography in the ICU: Feasibility of detecting pulmonary effusion and lung contusion in patients on respiratory support after severe blunt thoracic trauma. // Acta anaesthesiologica Scandinavica. 2008. Vol. 52. P. 776-784.

87. Mowery N.T., Gunter O.L., Collier B.R., Diaz J.J., Haut E., Hildreth A., Holevar M., Mayberry J., Streib E. Practice management guidelines for management of hemothorax and occult pneumothorax. // The Journal of trauma. 2011. Vol. 70. P. 510-518.

88. Expert Panel on Major Trauma Imaging, Shyu J.Y., Khurana B., Soto J.A., Biffl W.L., Camacho M.A., Diercks D.B., Glanc P., Kalva S.P., Khosa F., Meyer B.J., Ptak T., Raja A.S., Salim A., West O.C., Lockhart M.E. ACR appropriateness criteria® major blunt trauma. // Journal of the American College of Radiology : JACR. 2020. Vol. 17. P. S160-S174.

89. Hyde G.A., Savage S.A., Zarzaur B.L., Hart-Hyde J.E., Schaefer C.B., Croce M.A., Fabian T.C. Early tracheostomy in trauma patients saves time and money. // Injury. 2015. Vol. 46. P. 110-114.

90. Bosman A., Jong M.B. de, Debeij J., Broek P.J. van den, Schipper I.B. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis to prevent infections from chest drains in blunt and penetrating thoracic injuries. // The British journal of surgery. 2012. Vol. 99. P. 506513.

91. Указания по военно-полевой хирургии, 8-е изд., перераб. / ed. Бельских А.Н.. М., 2013. P. 474.

92. Военно-полевая хирургия: Национальное руководство / ed. Быков И.Ю., Ефименко Н.А., Гуманенко Е.К. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. P. 816.

93. Moon M.R., Luchette F.A., Gibson S.W., Crews J., Sudarshan G., Hurst J.M., Davis K., Johannigman J.A., Frame S.B., Fischer J.E. Prospective, randomized comparison of epidural versus parenteral opioid analgesia in thoracic trauma. // Annals of surgery. 1999. Vol. 229. P. 684-691.

94. Bulger E.M., Edwards T., Klotz P., Jurkovich G.J. Epidural analgesia improves outcome after multiple rib fractures. // Surgery. 2004. Vol. 136. P. 426-430.

95. Ullman D.A., Fortune J.B., Greenhouse B.B., Wimpy R.E., Kennedy T.M. The treatment of patients with multiple rib fractures using continuous thoracic epidural narcotic infusion. // Regional anesthesia. 1989. Vol. 14. P. 43-47.

96. Травматология: Национальное руководство / ed. Котельников Г.П., Миронов С.П. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. P. 808.

97. Корымасов Е.А., Бенян А.С. Выбор оперативного доступа в хирургии множественных и флотирующих переломов ребер // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2015. Vol. 8, № 4. P. 342-350.

98. Корымасов Е.А., Бенян А.С., Пушкин С.Ю. Философия хирургии множественных и флотирующих переломов ребер // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2016. Vol. 175, № 3. P. 106-110.

99. Solberg B.D., Moon C.N., Nissim A.A., Wilson M.T., Margulies D.R. Treatment of chest wall implosion injuries without thoracotomy: Technique and clinical outcomes. // The Journal of trauma. 2009. Vol. 67. P. 8-13; discussion 13.

100. Nirula R., Diaz J.J., Trunkey D.D., Mayberry J.C. Rib fracture repair: Indications, technical issues, and future directions. // World journal of surgery. 2009. Vol. 33. P. 14-22.

101. Жестков К.Г., Барский Б.В., Воскресенский О.В. Мини-инвазивная хирургия в лечении флотирующих переломов ребер // Тихоокеанский медицинский журнал. 2006. № 1. P. 62-65.

102. Kulvatunyou N., Erickson L., Vijayasekaran A., Gries L., Joseph B., Friese R.F., O'Keeffe T., Tang A.L., Wynne J.L., Rhee P. Randomized clinical trial of pigtail catheter versus chest tube in injured patients with uncomplicated traumatic pneumothorax. // The British journal of surgery. 2014. Vol. 101. P. 17-22.

103. Younes R.N., Gross J.L., Aguiar S., Haddad F.J., Deheinzelin D. When to remove a chest tube? A randomized study with subsequent prospective consecutive validation. // Journal of the American College of Surgeons. 2002. Vol. 195. P. 658-662.

104. DuBose J., Inaba K., Demetriades D., Scalea T.M., O'Connor J., Menaker J., Morales C., Konstantinidis A., Shiflett A., Copwood B., Group A.A.S.T.R.H.S. Management of post-traumatic retained hemothorax: A prospective, observational, multicenter AAST study. // The journal of trauma and acute care surgery. 2012. Vol. 72. P. 11-22; discussion 22-4; quiz 316.

105. Powell L., Chai J., Shaikh A., Shaikh A. Experience with acute diaphragmatic trauma and multiple rib fractures using routine thoracoscopy. // Journal of thoracic disease. 2019. Vol. 11. P. S1024-S1028.

106. Tserng T.L., Gatmaitan M.B. Laparoscopic approach to the management of penetrating traumatic diaphragmatic injury. // Trauma case reports. 2017. Vol. 10. P. 4-11.

E. McDonald A.A., Robinson B.R.H., Alarcon L., Bosarge P.L., Dorion H., Haut R.,

Juern J., Madbak F., Reddy S., Weiss P., Como J.J. Evaluation and management of traumatic diaphragmatic injuries: A practice management guideline from the eastern association for the surgery of trauma. // The journal of trauma and acute care surgery. 2018. Vol. 85. P. 198207.

107. Паршин В.Д., Паршин В.В., Мирзоян О.С., Степанян А. Операции на диафрагме в плановой торакальной хирургии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013. № 8. P. 7-14.

108. Фергюсон М.К. Атлас торакальной хирургии; пер. С англ. / ed. Перельман М.И., Ясногородский О.О. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. P. 304.

109. Milsom J.W., Kron I.L., Rheuban K.S., Rodgers B.M. Chylothorax: An assessment of current surgical management. // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1985. Vol. 89. P. 221-227.

110. Weese J.L., Schouten J.T. Internal drainage of intractable malignant pleural effusions. // Wisconsin medical journal. 1984. Vol. 83. P. 21-23.

111. Platz A, Simmen HP, Heinzelmann M, Kohler A, Trentz O. Chylothorax nach stumpfem Thoraxtrauma. Chirurg. 1995 Feb;66(2):127-30.

112. Graham D.D., McGahren E.D., Tribble C.G., Daniel T.M., Rodgers B.M. Use of video-assisted thoracic surgery in the treatment of chylothorax. // The Annals of thoracic surgery. 1994. Vol. 57. P. 1507-11; discussion 1511-2.

113. Takeo S., Yamazaki K., Takagi M., Nakashima A. Thoracoscopic ultrasonic coagulation of thoracic duct in management of postoperative chylothorax. // The Annals of thoracic surgery. 2002. Vol. 74. P. 263-265.

114. Ohtsuka T., Tanaka M., Nakajima J., Takamoto S. Videoscopic supradiaphragmatic thoracic duct division using ultrasonic coagulator. // European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2002. Vol. 22. P. 828-830.

115. Mujovic N., Zugic V., Mujovic N.M., Radovanovic S., Stevie R., Devecerski G. [Value and methods of respiratory rehabilitation after chest trauma]. // Medicinski pregled. 2006. Vol. 59 Suppl 1. P. 55-57.

116. Batchelor T.J.P., Rasburn N.J., Abdelnour-Berchtold E., Brunelli A., Cerfolio R.J., Gonzalez M., Ljungqvist O., Petersen R.H., Popescu W.M., Slinger P.D., Naidu B. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: Recommendations of the enhanced recovery after surgery (ERAS®) society and the european society of thoracic surgeons (ESTS). //

European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2019. Vol. 55. P. 91-115.

118. Bolton C.E., Bevan-Smith E.F., Blakey J.D., Crowe P., Elkin S.L., Garrod R., Greening N.J., Heslop K., Hull J.H., Man W.D.-C., Morgan M.D., Proud D., Roberts C.M., Sewell L., Singh S.J., Walker P.P., Walmsley S., Group B.T.S.P.R.G.D., Care Committee B.T.S.S. of. British thoracic society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. // Thorax.

2013. Vol. 68 Suppl 2. P. ii1-i30.

119. Программа ускоренного выздоровления хирургических больных. Fast track / ed. Затевахина И.И., Лядова К.В., Пасечника И.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. P. 208.

120. Loeser J.D., Treede R.-D. The kyoto protocol of IASP basic pain terminology. // Pain. 2008. Vol. 137. P. 473-477.

121. Karmakar M.K., Ho A.M.-H. Acute pain management of patients with multiple

fractured ribs. // The Journal of trauma. 2003. Vol. 54. P. 615-625.

122. Papadakos P.J., Karcz M., Lachmann B. Mechanical ventilation in trauma. // Current opinion in anaesthesiology. 2010. Vol. 23. P. 228-232.

123. Unsworth A., Curtis K., Asha S.E. Treatments for blunt chest trauma and their impact on patient outcomes and health service delivery. // Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine. 2015. Vol. 23. P. 17.

124. Brett S., Waheed U. Pain control in the intensive care unit // Intensive care medicine / ed. Vincent J.L. New York, NY: Springer New York, 2003. P. 348-354.

125. Cohen S.P., Christo P.J., Moroz L. Pain management in trauma patients // Am J Phys Med Rehabil. 2004. Vol. 83. P. 142-161.

126. Peek J., Beks R.B., Kingma B.F., Marsman M., Ruurda J.P., Houwert R.M., Leenen L.P.H., Hietbrink F., Jong M.B. de. Epidural analgesia for severe chest trauma: An analysis of current practice on the efficacy and safety. // Critical care research and practice.

2019. Vol. 2019. P. 4837591.

127. Gage A., Rivara F., Wang J., Jurkovich G.J., Arbabi S. The effect of epidural placement in patients after blunt thoracic trauma. // The journal of trauma and acute care surgery.

2014. Vol. 76. P. 39-45; discussion 45-6.

128. Ahmadi A., Bazargan-Hejazi S., Heidari Zadie Z., Euasobhon P., Ketumarn P., Karbasfrushan A., Amini-Saman J., Mohammadi R. Pain management in trauma: A review study. // Journal of injury & violence research. 2016. Vol. 8. P. 89-98.

129. Bulger E.M., Arneson M.A., Mock C.N., Jurkovich G.J. Rib fractures in the elderly. // The Journal of trauma. 2000. Vol. 48. P. 1040-6; discussion 1046-7.

130. Aswegen H. van. Physiotherapy management of patients with trunk trauma: A state-of-the-art review. // The South African journal of physiotherapy. 2020. Vol. 76. P. 1406.

131. Тулупов А.Н., Бесаев Г.М., Кажанов И.В., Найденов А.А. Особенности оказания медицинской помощи пациентам с политравмой в травмоцентрах Санкт-Петербурга // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2018. № 1. P. 39-48.

132. Бенян А.С., Корымасов Е.А., Пушкин С.Ю., Камеев И.Р. Обоснование расширения показаний к остеосинтезу ребер при закрытой травме грудной клетки // Анналы хирургии. 2015. № 4. P. 27-33.

133. Sirmali M., Turut H., Topcu S., Gulhan E., Yazici U., Kaya S., Ta§tepe I. A comprehensive analysis of traumatic rib fractures: Morbidity, mortality and management. // European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2003. Vol. 24. P. 133-138.

134. Корымасов Е.А., Пушкин С.Ю., Бенян А.С., Решетов А.П., Хурнин В.Н., Камеев И.Р., Сызранцев Ю.В., Медведчиков-Ардия М.А., Айрапетова М.П., Тамарова М.С. Хирургия закрытых повреждений диафрагмы: Ошибки, опасности и осложнения // Тольяттинский медицинский консилиум. 2014. № 5-6. P. 32-39.

135. Flagel B.T., Luchette F.A., Reed R.L., Esposito T.J., Davis K.A., Santaniello J.M., Gamelli R.L. Half-a-dozen ribs: The breakpoint for mortality. // Surgery. 2005. Vol. 138. P. 717-23; discussion 723-5.

136. Kent R., Woods W., Bostrom O. Fatality risk and the presence of rib fractures. // Annals of advances in automotive medicine. Association for the Advancement of Automotive

Medicine. Annual Scientific Conference. 2008. Vol. 52. P. 73-82.

137. Holcomb J.B., McMullin N.R., Kozar R.A., Lygas M.H., Moore F.A. Morbidity from rib fractures increases after age 45. // Journal of the American College of Surgeons. 2003. Vol. 196. P. 549-555.

138. Тулупов А.Н., Синенченко Г.И. Торакоабдоминальная травма. – СПб.: Фолиант, 2016. – 312 с.

139. Тулупов А.Н., Синенченко Г.И., Сафоев М.И., Никитин А.В. Эндоскопическое эндобронхиальное клипирование разрыва бронха // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. -2017. -Т. 176, № 6.- С. 80-82.

140. Тулупов А.Н., Мануковский В.А., Савелло В.Е., Сафоев М.И., Бабич А.И. Разрыв бифуркации трахеи при тяжелой закрытой сочетанной травме груди // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177, №2. – С. 74-77.

141. Беленький И.Г., Майоров Б.А., Исаев М.В., Тулупов А.Н., Афончиков В.С., Савелло В.Е., Демко А.Е., Сергеев Г.Д. Хирургическое лечение множественных переломов ребер // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 4. ; URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=31035

142. Майоров Б.А., Исаев М.В., Беленький И.Г., Сергеев Г.Д., Тулупов А.Н. Оперативное лечение пациентов с множественными переломами ребер и реберным клапаном // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2024;(1):42-49. https://doi.org/10.25016/2541-7487-2024-0-1-42-49.

143. Тулупов А. Н., Мануковский В. А., Демко А. Е. Неотложная хирургия груди и живота: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. — 752 с. — DOI: 10.33029/9704-7848-6-SUR-2024-1-752.

144.Алексеев Г.К., Багаев Ю.П., Тулупов А.Н. и др. Медицинская реабилитация в лечебных учреждениях Советской Армии и Военно-морского флота: пособие для врачей. Часть 2. Острые хирургические заболевания и травмы**.** - М., 1991.- Ч. 2.- 160 С.

145. Тулупов А.Н., Мануковский В.А., Демко А.Е., Савелло В.Е., Бабич А.И. Повреждения аорты при тяжелой сочетанной травме груди // Скорая медицинская помощь. - 2017. - №1. – С. 26-28.

146. Тулупов А. Н., Мануковский В.А. Политравма: руководство для врачей. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 960 с. - DOI: 10.33029/9704-6527-1-PTO2022-1-960. ISBN 978-5-9704-6527-1.

147. Тулупов А.Н., Мануковский В.А., Бесаев Г.М., Кажанов И.В., Гаврищук Я.В., Никитин А.В. Реберный клапан при тяжелой сочетанной закрытой травме груди: когда и как фиксировать. Журнал «Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе». 2021; 2(3):48-54.

148. Тулупов А.Н., Мануковский В.А., Демко А.Е. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения тяжелой травмы груди. Журнал «Неотложная хирургия» им. И.И. Джанелидзе. 2025. № 2. 49–57.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

№ п/п	ФИО	Должность	Учреждение
1.	Брюсов Павел Георгиевич	Профессор кафедры хирургии неотложных состояний Консультант-хирург	Филиал ВМедА им. С.М. Кирова, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва
2.	Тулупов Александр Николаевич	Руководитель отдела сочетанной травмы	СПбНИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург
3.	Яблонский Петр Казимирович	Директор, Президент Ассоциации торакальных хирургов России, главный внештатный специалист по торакальной хирургии Минздрава России	ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург
4.	Завражнов Анатолий Анатольевич	Главный хирург, профессор кафедры военно-полевой хирургии	ММЦ «СОГАЗ», ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
5.	Афанасьев Ардан Петрович	Руководитель научно-образовательного отдела, врач-травматолог-ортопед	Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова СПбГУ, ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава РФ, Санкт-Петербург
6.	Жестков Кирилл Геннадьевич	Заведующий кафедрой торакальной хирургии, ведущий научный сотрудник	ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
7.	Иванов Павел Анатольевич	Руководитель отделения сочетанной и множественной травмы	ГБУЗ «НИИ СП им.Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва
8.	Порханов Владимир Алексеевич	Главный врач ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. профессора С.В. Очаповского», академик РАН, торакальный хирург	ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. профессора С.В. Очаповского», Краснодар

9.	Чуприна Александр Петрович	Главный хирург МО РФ, Начальник кафедры хирургии неотложных состояний	Филиал ВМедА им. С.М. Кирова, Москва
10.	Маркевич Виталий Юрьевич	Начальник-лечебнодиагностического центра, профессор кафедры военно-полевой хиругии	ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
11.	Корымасов Евгений Анатольевич	Заведующий кафедрой и клиникой хирургии	Институт последипломного образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара
12.	Пушкин Сергей Юрьевич	Главный врач, главный внештатный специалист- торакальный хирург Приволжского Федерального округа, профессор кафедры хирургических болезней	ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», ФГБОУ ВОСамГМУ Минздрава России, Самара
13.	Соколович Евгений Георгиевич -	Заместитель директора по научной работе, секретарь Президиума профильной комиссии Минздрава России по специальности «торакальная хирургия»	ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург

14.	Абакумов Михаил Михайлович	Советник директора	ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва
15.	Паршин Владимир Дмитриевич	Заведующий отделением, профессор кафедры факультетской хирургии №1, заведующий центром торакальной хирургии	ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Москва
16.	Тарабрин Евгений Александрович	Главный внештатный специалист торакальный хирург, Заведующий научным отделением торакоабдоминальной хирургии	ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва
17.	Шабанов Аслан Курбанович	Заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии, с.н.с. отделения общей реанимации	ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва

18.	Кулабухов Владимир Витальевич	В.н.с. отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной хирургии	ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва
19.	Белоконев Владимир Иванович	Заведующий кафедрой хирургических болезней №2	ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара
20.	Горбатюк Дмитрий Сергеевич	Врач — травматолог-ортопед	ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» Минздрава России, Москва
21.	Кокорев Алексей Иванович	Врач — травматолог-ортопед	ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова» Минздрава России, Москва

22.	Демко Андрей Евгеньевич	Заместитель директора по научной работе	СПбНИИ СП им. И.И. Джанелидзе
23.	Дзидзава Илья Игоревич	Начальник кафедры госпитальной хирургии	ВМедА им. С.М. Кирова
24.	Беленький Игорь Григорьевич	Руководитель отдела травматологии и ортопедии	СПбНИИ СП им. И.И. Джанелидзе

Конфликт интересов: члены рабочей группы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов при разработке данной клинической рекомендации.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи-хирурги;
2. врачи — торакальные хирурги;
3. врачи — сердечно-сосудистые хирурги;
4. врачи — травматологи-ортопеды;
5. врачи — анестезиологи-реаниматологи;
6. врачи-кардиологи;
7. врачи скорой медицинской помощи;
8. врачи приемного отделения;
9. врачи-терапевты;
10. врачи — терапевты участковые;
11. врачи общей практики (семейные врачи);
12. врачи-рентгенологи;
13. врачи ультразвуковой диагностики;
14. врачи функциональной диагностики;
15. фельдшеры;

Сбор материала для формулировки тезисов-рекомендаций (разделы 2, 3, 4, 5 клинической рекомендации) производили, проанализировав релевантные клинические рекомендации, практические руководства и статьи из рецензируемых научных журналов, известные членам рабочей группы. Поиск статей из рецензируемых научных журналов выполняли при помощи запросов на русском языке в системе eLIBRARY.RU, на английском языке — в системах PubMed, Scopus и Google (учет запросов не производили); просматривали заголовки, аннотации и полные тексты (при наличии) для наиболее релевантных записей; при наличии источников различной давности отдавали приоритет более свежим публикациям.

Убедительность научных доказательств в поддержку тезисов-рекомендаций оценивали согласно таблицам 1 и 2 и силу тезисов-рекомендаций определяли согласно таблице 3 (Приложение № 2 к Требованиям к структуре клинических рекомендаций, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации, утвержденным приказом Минздрава РФ от 28 февраля 2019 г. № 103н).

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)

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)

Травма пищевода. При поиске научных публикаций в качестве ключевых слов использовались различные комбинации: «повреждение пищевода», «перфорация пищевода», «медиастинит», «хирургия». Для минимизации потенциальных ошибок каждая публикация оценивалась двумя независимыми членами рабочей группы.

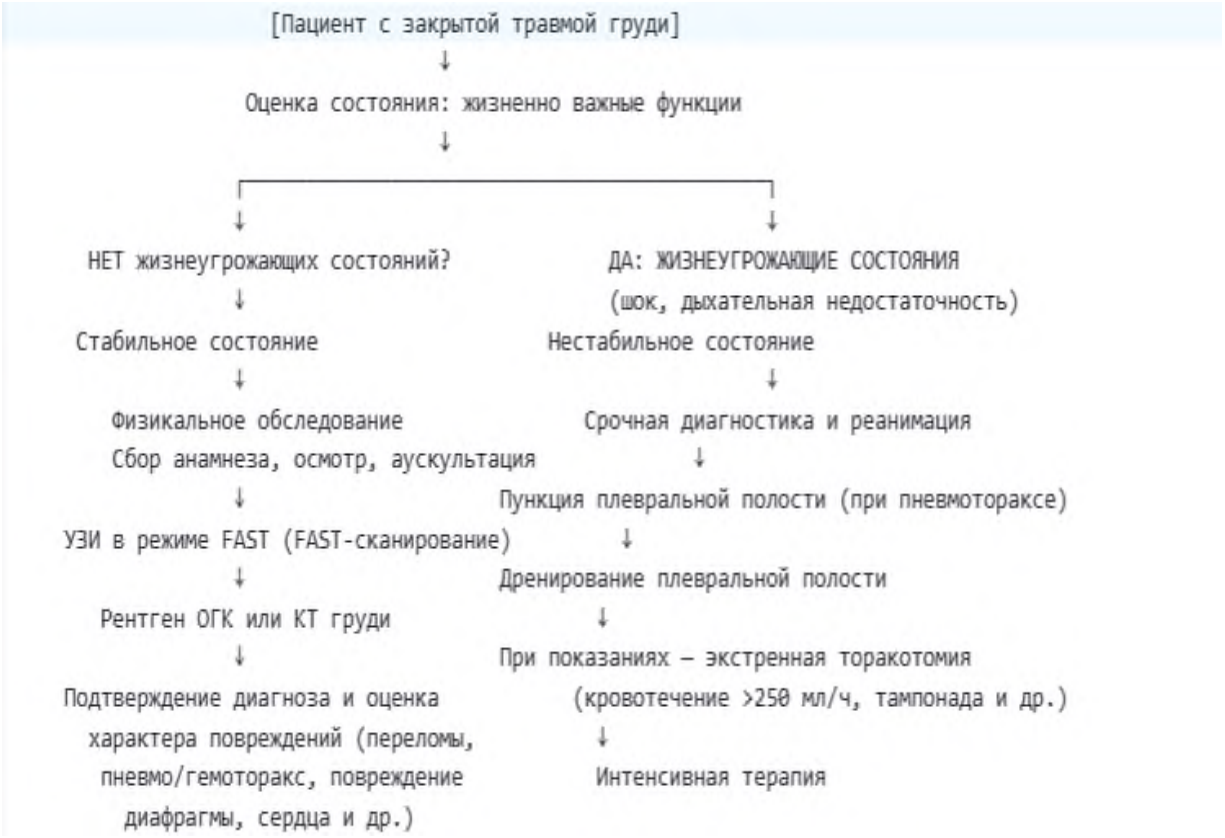
Порядок обновления клинических рекомендаций.

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

Нет.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Алгоритм диагностики при закрытой травме груди [45, 143]

Приложение В. Информация для пациента

Нет.

Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1 — Шкала оценки тяжести повреждений AIS/ISS

Название:

Сокращенная шкала повреждений (Abbreviated Injury Scale — AIS).

Шкала тяжести повреждений (Injury Severity Score — ISS).

Источник: AIS [138]; ISS [138,139].

Веб-сайт разработчика AIS: https://www.aaam.org/abbreviated-injury-scale-ais/

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить): _____

Назначение: оценка тяжести повреждений.

Содержание (шаблон):

Вид повреждений	Степень тяжести травмы	Балл
КОНЕЧНОСТИ		
Ушиб локтя, плеча, кисти, лодыжек. Переломы и вывихи пальцев кисти или стопы. Повреждение связок	Легкая	1
Переломы локтевой, лучевой, плечевой, берцовых костей, ключицы, лопатки, плюсневых, пяточной, лонной. Простые переломы таза. Вывихи крупных костей. Обширные ранения мышц, сухожилий. Малые раны (внутренние надрывы) подмышечной, плечевой, ладонной артерий, вен	Значительная	2
Оскольчатые переломы таза. Перелом бедра. Вывих в кистевом, голеностопном, коленном, т/бедренном суставе. Травматические ампутации (до коленного сустава) верхних конечностей. Разрыв коленных сухожилий. Повреждение седалищного нерва. Малые раны (внутренние надрывы) бедренной артерии. Большие раны, тромбозы подмышечной, подколенной, бедренной артерии, вен	Тяжелая без угрозы для жизни	3
Размозжение таза. Травматические ампутации выше коленного сустава. Синдром длительного сдавления. Большие раны плечевой, бедренной артерии	Тяжелая с угрозой для жизни	4
Открытые сдавленные переломы таза	Критическая с сомнительным выживанием	5
ГОЛОВА		
Головная боль, головокружение	Легкая	1
Сонливость, доступен контакту при речевых стимулах, бессознательное состояние <1 часа, простые переломы костей свода черепа	Значительная	2
Отсутствие сознания 1–6 часов или <1 часа, но при наличии неврологического дефицита, переломы основания черепа, оскольчатые сложные или вдавленные переломы свода, ушибы мозга, субарахноидальные кровоизлияния	Тяжелая без угрозы для жизни	3
Отсутствие сознания 1–6 часов с неврологическим дефицитом, отсутствие сознания 6–24 часа, соответствующие ответы только на болевые стимулы, переломы черепа с вдавлениями более 2 см, разрыва тмо или паутинной оболочки, интракраниальная гематома <100 мл	Тяжелая с угрозой для жизни	4

Утрата сознания с несоответствующими движениями, отсутствие сознания >24 часов, повреждения ствола, интракраниальная гематома >100 мл	Критическая с сомнительным выживанием	5
ШЕЯ		
Растяжение позвоночного столба без переломов и смещений	Легкая	1
Ушибы щитовидной железы, травма плечевых сплетений, переломы или смещения остистых или поперечных отростков С-позвонков, малые компрессионные переломы менее 20% высоты С-позвонков	Значительная	2
Внутренние надрывы/тромбозы внутренней сонной артерии. Ушибы гортани, глотки, ушибы спинного мозга, смещения или переломы тел, или суставных поверхностей С-позвонков, компрессионные переломы > 1 позвонка или более 20% передней высоты позвонка	Тяжелая без угрозы для жизни	3
Неполное повреждение спинного мозга, раздавливание гортани, внутренние надрывы/тромбозы сонной артерии с неврологическим дефицитом	Тяжелая с угрозой для жизни	4
Полное повреждение спинного мозга на уровне С4 и ниже	Критическая с сомнительным выживанием	5
ЛИЦО		
Ссадины роговицы, поверхностные раны языка, переломы носа или ветвей н/челюсти, переломы или отрывы зубов, их дислокации	Легкая	1
Переломы скуловых костей, орбит, субкондиллярные н/челюсти, Лефорт 1, ранения склеры или роговицы	Значительная	2
Ранения зрительного нерва, перелом Лефорт 2	Тяжелая без угрозы для жизни	3
Перелом Лефорт 3	Тяжелая с угрозой для жизни	4
	Критическая с сомнительным выживанием	5
ГРУДЬ		
Переломы 1 ребра, растяжения грудных позвонков, ушибы грудной клетки, ушибы грудины	Легкая	1
Переломы 2–3 ребер, грудины, дислокация или переломы остистых или поперечных отростков Th-позвонков, малые компрессионные переломы менее чем на 20% высоты позвонка	Значительная	2
Ушиб/разрыв легкого <1 доли, односторонний гидропневмоторакс, разрывы диафрагмы, переломы более 4 ребер, внутренние надрывы/малые разрывы/тромбозы подключичной или безымянной артерий, легкие ингаляционные ожоги, дислокации или переломы тел позвонков, компрессионные переломы >1 позвонка или компрессионные переломы более чем на 20% его высоты, ушибы спинного мозга с приходящей неврологической симптоматикой	Тяжелая без угрозы для жизни	3

Ушибы или разрывы нескольких долей легкого, гемопневмомедиастенум, билатеральный гемопневмоторакс, размолоченная грудная клетка, ушибы миокарда, напряженный пневмоторакс, гематоракс >1000 мл, переломы трахеи, внутренние надрывы аорты, большие разрывы подключичной или безымянной артерий, синдром неполного повреждения спинного мозга	Тяжелая с угрозой для жизни	4
Большие раны аорты, раны сердца, разрывы бронхов, трахеи, размолоченная грудная клетка, ингаляционные ожоги, требующие механического вспоможения, мультилобарные разрывы легких с напряженным пневмотораксом, гемопневмомедиастинумом или гематораксом >1000 мл, разрыв спинного мозга или полное его повреждение	Критическая с сомнительным выживанием	5
ЖИВОТ		
Ссадины, ушибы, поверхностные раны мошонки, влагалища, вульвы, промежности, растяжения поясничных позвонков, гематурия	Легкая	1
Ушибы, поверхностные раны желудка, тонкого кишечника, мочевого пузыря, матки, уретры; легкие ушибы/ранения почек, печени, селезенки, поджелудочной железы; ушибы 12-перстной кишки/толстого кишечника; дислокации или переломы остистых или поперечных отростков поясничных позвонков, незначительные компрессионные переломы (<20%) позвонков, травма корешков	Значительная	2
Поверхностные раны 12-перстной кишки/толстой кишки/прямой кишки; перфорации брюшной полости/тонкого кишечника/мочевого пузыря/уретры; тяжелые ушибы/незначительные повреждения с повреждением сосудов или гидроперитонеумом >1000 мл от почек/печени/селезенки/поджелудочной железы; малые разрывы a. или v.iliaca; ретроперитонеальная гематома; дислокация или переломы тел позвонков, компрессионные переломы более 1 позвонка или >20% его передней высоты; ушибы спинного мозга с преходящей неврологической симптоматикой	Тяжелая без угрозы для жизни	3
Перфорация желудка/12-перстной кишки/толстой кишки/прямой кишки; перфорации с дефектом ткани желудка/брюшины/мочевого пузыря/уретры; обширные разрывы печени, обширные разрывы a. или v.iliaca; признаки неполного повреждения спинного мозга; разрыв плаценты	Тяжелая с угрозой для жизни	4
Большие раны с дефектами тканей или сильно загрязненные 12-перстной кишки/толстой кишки/прямой кишки; осложненные разрывы печени/почек/селезенки/печени/поджелудочной железы; полное повреждение спинного мозга	Критическая с сомнительным выживанием	5
НАРУЖНЫЕ ПОКРОВЫ		
Ссадины, ушибы <25 см на лице/руке или <50 см на теле; поверхностные раны <5 см на лице/руке или <10 см на теле; ожог 1 степени до 100% поверхности тела или 2–3 степени ожог <10% всего тела	Легкая	1
Ссадины, ушибы >25 см на лице/руке или >50 см на теле; поверхностные раны >5 см на лице/руке или >10 см на теле; ожог 2–3 степени 10–19% всего тела	Значительная	2

Ожог 2–3 степени 20–29% всего тела	Тяжелая без угрозы для жизни	3
Ожог 2–3 степени 30–39% всего тела	Тяжелая с угрозой для жизни	4
Ожог 2–3 степени 40–89% всего тела	Критическая с сомнительным выживанием	5

(продолжение на следующей странице)

Ключ (интерпретация):
Тяжесть политравмы (ISS — Injury Severity Scale) в баллах равна сумме квадратов баллов тяжести сокращенной шкалы повреждений (AIS) трех наиболее тяжелых повреждений следующих шести областей тела <*> [138,139]:

1. голова и шея;
1. лицо;
2. грудь;
2. живот; забрюшинное пространство и содержимое таза;
3. конечности, тазовый пояс;
4. наружные повреждения.

<*> Примечание: деление областей тела по ISS не соответствует делению по AIS [138].

Критерии оценки тяжести политравмы травмы (Injury Severity Score — ISS) [138,139]:

1. легкие: меньше 17 баллов;
2. стабильные: 17–25 баллов;
3. пограничные: 26–40 баллов;
4. критические: больше 40 баллов.

Пример расчета тяжести политравмы по ISS [138]:

Анатомическая область	Вид повреждения	Балл по AIS	Учитываемые в расчете баллы	Балл по ISS
Голова/шея	Ушиб головного мозга	4	4x4	16
	Разрыв внутренней сонной артерии	3	-	
Лицо	Ожог 1 степени лобной области	1	-	-
	Рваная рана уха	1	-	
Грудь	Перелом 3–4 ребер слева	2	-	-
	Ушиб грудины	1	-	
Живот, забрюшинное пространство и содержимое таза	Забрюшинная гематома	3	3x3	9
	Ушиб почки, гематурия	2	-	
Конечности, тазовый пояс	Перелом бедренной кости	3	3x3	9
	Перелом ключицы	2	-	
Наружные повреждения	Ссадины	1	-	-
Итого тяжесть политравмы по ISS (баллы)				34

Приложение Г2. Полезная информация

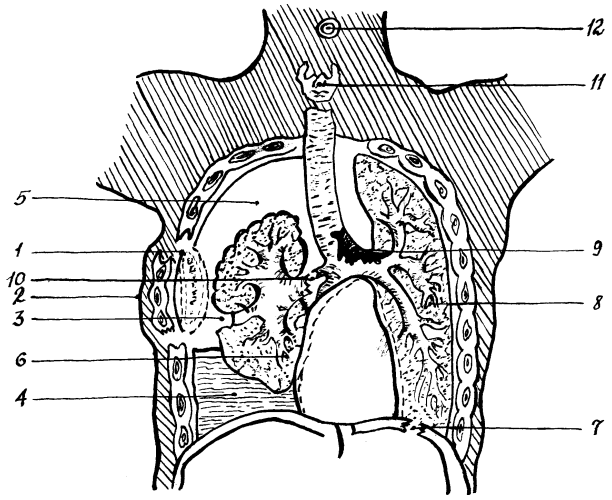


Рис. 1. Причины дыхательной недостаточности при повреждениях груди [45, 143]:

1 - боли при переломе ребер и разрыве париетальной плевры;

2 — реберный клапан;

3 — разрывы легкого;

4 — гемоторакс;

5 — пневмоторакс;

6 — ателектаз легкого;

7 — разрывы диафрагмы;

8 — ушиб легкого и внутрилегочные гематомы;

9 — нарушение проходимости трахеи и бронхов вследствие скопления в них мокроты и крови, бронхоспазм;

10 — разрывы бронхов;

11 — ларингоспазм;

12 — центральные нарушения дыхания (угнетение дыхательного центра).

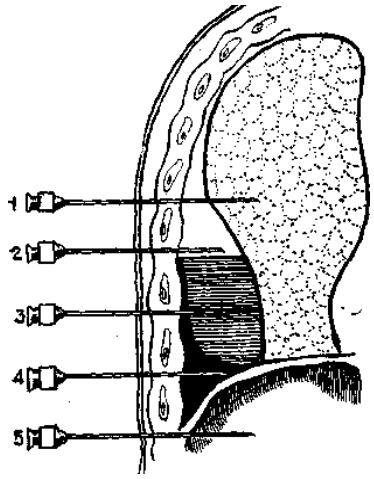


Рис. 2. Схема пункции плевральной полости [45, 143]:

1. игла в легочной ткани;
2. игла над уровнем жидкости в плевральной полости;
3. игла в полости, содержащей жидкость; 4 - игла в свертках крови или фибринозных наслоениях;
4. игла в печени

Показания для торакоскопии при закрытой травме груди [45, 143]:

1. Средний и большой гемоторакс при отсутствии признаков продолжающегося внутриплеврального кровотечения с поступлением по дренажам из плевральной полости крови в количестве до 500 мл/час.
2. Продолжающееся внутриплевральное кровотечение с выделением по дренажам из плевральной полости крови в количестве от 250 до 500 мл/час.
3. Подозрение на гемоперикард.
4. Нарастающая и напряженная эмфизема средостения.
5. Некупируемый напряженный пневмоторакс.
6. Стойкий, не купируемый в течение 3-5 сут после травмы и рецидивирующий пневмоторакс.
7. Свернувшийся гемоторакс давностью до 2 недель.

Противоказания для торакоскопии при закрытой травме груди [45, 143]:

1. Тотальный гемоторакс.
2. Профузное внутриплевральное или легочное кровотечение.
3. Тампонада сердца.
4. Убедительные признаки повреждения крупных сосудов и трахеи.
5. Напряженный или некупируемый пневмоторакс на противоположной стороне груди.
6. Неустойчивая гемодинамика и субкомпенсированная острая дыхательная недостаточность.
7. Наличие неустраненных доминирующих угрожающих жизни повреждений другой локализации.
8. Обширные повреждения или нагноения мягких тканей груди.
9. Облитерация плевральной полости.

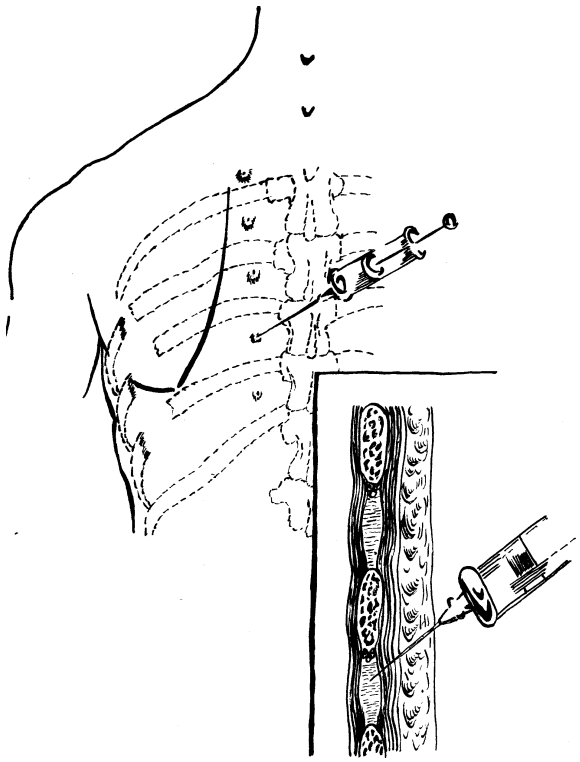


Рис. 3. Схема паравертебральной блокады при переломах ребер [45, 143]

Показания для неотложной торакотомии при закрытой травме груди [45, 143]:

- тотальный гемоторакс;
- продолжающееся внутриплевральное кровотечение с отхождением по дренажам более 250 мл крови в час;
- тампонада сердца;
- разрывы крупных сосудов;
- некупируемое легочное кровотечение с угрозой асфиксии;
- напряженный пневмоторакс, не устранимый путем закрытого дренирования плевральной полости и видеоторакоскопии;
- разрывы трахеи и крупных бронхов с нарастающей, несмотря на дренирование плевральной полости и переднего средостения, медиастинальной эмфиземой;
- полные разрывы пищевода;
- обширные разрывы диафрагмы;
- инородные тела трахеи, вызывающие асфиксию, удалить которые путем жесткой бронхоскопии невозможно.

УТВЕРЖДАЮ

Президент Российского общества по изучению печени, президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, президент Научного сообщества по изучению микробиома человека, академик РАН, д.м.н.

В. Т. Ивашкин

УТВЕРЖДАЮ

Президент Российского научного медицинского общества терапевтов, президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, академик РАН, д.м.н.

О. М. Драпкина

УТВЕРЖДАЮ

Президент Российского общества клинической онкологии, профессор РАН, д.м.н.

Д. А. Носов

Клинические рекомендации

Лекарственные поражения печени (ЛПП)

МКБ 10: **K71**
Возрастная группа: взрослые
Год утверждения: **2025**

Разработчик клинических рекомендаций
Российское общество по изучению печени (РОПИП)

Соразработчики
Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА)
Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)
Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ)
Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)
Научное сообщество по изучению микробиома человека (НСОИМ)

Оглавление

Оглавление 2
Список сокращений 4
Термины и определения 6
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 14
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) 16
1.5.1 Классификация ЛПП по основному механизму повреждения печени 16
1.5.2 Лабораторные (биохимические) типы (паттерны) лекарственного повреждения печени 16
1.5.3 Классификация ЛПП по длительности 16
1.5.4 Фенотипы ЛПП 17
1.5.5 Гистологическая классификация ЛПП 18
1.5.6 Классификация ЛПП по степени тяжести 19
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. Критерии постановки диагноза ЛПП 27
2.1 Жалобы и анамнез 30
2.2 Физикальное обследование 31
2.3 Лабораторные диагностические исследования 32
2.3.1. Основные лабораторные диагностические исследования 32
2.3.2 Дифференциальная лабораторная диагностика при ЛПП 35
2.4 Инструментальные диагностические исследования 38
2.4.1 Патологоанатомическое исследование 40
2.5.1. Оценка причинно-следственных взаимосвязей при подозрении на ЛПП 41
2.5.2. Определение прогноза ЛПП 42

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
3.1 Немедикаментозное лечение 44
3.1.1 Немедикаментозное лечение при ЛПП, индуцированных противоопухолевыми препаратами 46
3.2 Медикаментозная терапия 47
3.2.1 Медикаментозная терапия ЛПП препаратами, оказывающими специфическое воздействие 47
3.2.2 Медикаментозная терапия отдельных типов или фенотипов ЛПП 48
3.2.3 Фармакотерапия некоторых фенотипов ЛПП 59
3.3 Хирургическое лечение (трансплантация печени) 63
3.4 Иное лечение 63
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 65
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 65
5.1.1 Первичная профилактика ЛПП 66
5.1.2 Вторичная профилактика ЛПП 67
5.2 Наблюдение 68
5.3 Медикаментозная профилактика ЛПП 69
6. Организация оказания медицинской помощи 74
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 76
Критерии оценки качества медицинской помощи 76
Список литературы 77
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 106
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 111
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 113
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 130

Приложение В. Информация для пациента 135
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 135

Список сокращений

АГМА — антигладкомышечные антитела

АИГ — аутоиммунный гепатит

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АМА — антимитохондриальные антитела

АНА — антинуклеарные антитела

АСТ — аспартатаминотрансфераза

БАД — биологически активная добавка к пище

ВГН — верхняя граница нормы

ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

ГДФ — гемодиафильтрация

ГК — глюкокортикоиды

ДИ — доверительный интервал

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖК — желчные кислоты

ИКТ — ингибиторы иммунных контрольных точек

КБКК — критерии больницы Королевского колледжа (King’s College Hospital)

КР — клинические рекомендации

КТ — компьютерная томография

ЛИ-АПГ — лекарственно-индуцированный аутоиммуноподобный гепатит

ЛИ-ВСХ — лекарственно-индуцированный вторичный склерозирующий холангит

ЛИ-ОПН — лекарственно-индуцированная острая печеночная недостаточность

ЛПП — лекарственное поражение печени

ЛС — лекарственное средство

МНО — международное нормализованное отношение

МРТ — магнитно-резонансная томография

МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

НПВП — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

Обил — общий билирубин

ОБП — органы брюшной полости

ОПН — острая печеночная недостаточность

ПГ — портальная гипертензия

ПХТ — полихимиотерапия

ПЦР — полимеразная цепная реакция

ПФ — плазмаферез

ПЭ — печеночная энцефалопатия

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

РНК — рибонуклеиновая кислота

СИЖП — синдром исчезающих желчных протоков

ТП — трансплантация печени

ТЭ — транзиентная эластометрия

УДХК — урсодезоксихолевая кислота**

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа

ЦП — цирроз печени

ЩФ — щелочная фосфатаза

ЭМД — экстракорпоральные методы детоксикации

ЭУС — эндосонография панкреатобилиарной зоны

AMPK — Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase (АМФ-активируемая протеинкиназа)

CIOMS — Council for International Organizations of Medical Sciences (Совет международных организаций медицинских наук)

CTCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Events (Общие терминологические критерии для нежелательных явлений)

DILIN — Drug Induced Liver Injury Network (регистр исследований в области лекарственных поражений печени)

DRESS — Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (синдром лекарственной гиперчувствительности)

Ig — immunoglobulin (иммуноглобулин)

IL — interleukin (интерлейкин)

MELD — Model for End-Stage Liver Disease (модель для оценки терминальной стадии заболеваний печени)

NF-κB — Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (транскрипционный ядерный фактор каппа-B)

NRF2 — Nuclear factor E2-related factor 2 (транскрипционный фактор NRF2)

RECAM — Revised Electronic Causality Assessment Method (пересмотренный электронный метод оценки причинности лекарственных поражений печени)

RUCAM — Roussel Uclaf Causality Assessment Method (метод оценки достоверности причинно-следственной связи при лекарственных поражениях печени компании Roussel Uclaf)

Термины и определения

Бессимптомное повышение трансаминаз — преходящее повышение АЛТ, АСТ в ответ на назначение нового лекарственного средства, не сопровождающееся другими признаками повреждения печени, представляющее собой адаптационную реакцию.

Гепатотоксичность — это повреждение печени, вызванное чужеродными веществами (ксенобиотиками), частным случаем которой является лекарственное поражение печени.

Закон Хая — прогностическое правило, сформулированное Хаем Циммерманом для ЛПП гепатоцеллюлярного типа: повышение активности АЛТ>3 ВГН с желтухой (повышение уровня билирубина более 42 мкмоль/л) определяет высокий (10% и более случаев) риск развития острой печеночной недостаточности с летальным исходом.

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа — класс противоопухолевых лекарственных препаратов (моноклональных антител), нацеленных на цитотоксический Т-лимфоцитарный ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) ипилимумаб** и др., рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) ниволумаб**, пембролизумаб** и др. и его лиганд (PD-L1) (относятся к группе АТХ: ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной гибели клеток 1/лиганд запрограммированной смерти 1) , ген активации лимфоцитов-3 (LAG-3).

Иммуноопосредованная нежелательная реакция — побочный эффект, обусловленный избыточной активацией иммунной системы при проведении противоопухолевой иммунотерапии.

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.

Коэффициент *R* — отношение сывороточной активности АЛТ/АЛТвгн, поделенное на отношение сывороточной активности ЩФ/ЩФвгн. Значение $R \geq 5$ идентифицирует гепатоцеллюлярный тип поражения печени, тогда как значение $R \leq 2$ классифицирует холестатический тип поражения печени, а значение $R>2<5$ отражает смешанный тип ЛПП.

Лекарственное средство — это вещество или смесь веществ для профилактики, диагностики, лечения заболеваний или изменения физиологических функций организма.

Лекарственное поражение печени — повреждение печени, вызванное любым лекарственным средством, включая малые синтетические молекулы, препараты биологического происхождения, фитопродукты, диетические и биологически активные добавки.

Лекарственное взаимодействие — явление, при котором одновременное применение двух и более лекарственных средств дает эффект, отличающийся от эффекта каждого из них в отдельности.

Лекарственно-индуцированный аутоиммунноподобный гепатит — поражение печени, вызванное приемом лекарственных препаратов и имитирующее классический аутоиммунный гепатит.

Медицинская реабилитация — комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество.

Нежелательная реакция — непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата.

Острая печеночная недостаточность — быстрое (менее 26 недель) и внезапное нарушение функции печени с развитием гипокоагуляции (МНО>1,5) и печеночной энцефалопатии у пациента без предшествующего заболевания печени.

Печеночная энцефалопатия — комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и (или) портосистемного шунтирования крови.

Показатели состояния печени или печеночная панель — параметры биохимического анализа крови, которые включают АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубин, альбумин и отражают воспаление, холестаз, синтетическую функцию

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.

Подозреваемое лекарственное средство — вещество или смесь веществ для профилактики, диагностики, лечения заболеваний или изменения физиологических функций организма, прием которого связывают с развитием лекарственного поражения печени.

Причинное лекарственное средство — вещество или смесь веществ для профилактики, диагностики, лечения заболеваний или изменения физиологических функций организма, прием которого привел к развитию лекарственного поражения печени.

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.

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.

Средние базовые значения трансаминаз — средние уровни АЛТ и АСТ, которые были у пациента с фоновым заболеванием печени при развития лекарственного поражения печени.

Стеатоз печени — аккумуляция жира в печени, при которой накопление липидов происходит более чем в 5% гепатоцитов.

Стеатогепатит — аккумуляция жира в печени, сопровождающаяся внутридольковым воспалением, баллонной дегенерацией гепатоцитов и возможным развитием фиброза.

Трансплантация печени — хирургическая операция, которая заключается в замене поврежденной печени целой и частью здоровой печени, полученной от другого человека, называемого донором.

Тяжелое заболевание печени — общее название для различных состояний, при которых печень значительно повреждена и не может выполнять свои функции

Уровень достоверности доказательств — степень уверенности в том, что полученный от применения медицинского вмешательства эффект 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.

Феномен адаптации (толерантности) — снижение реакции организма на повторное введение лекарственного средства.

Фармакодинамика — раздел фармакологии, изучающий локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты лекарственных средств, силу и длительность их воздействия.

Фармакокинетика — раздел фармакологии, который изучает, как организм абсорбирует, распределяет, метаболизирует и выделяет лекарственные средства после их введения. Она описывает, какие процессы происходят с лекарствами в организме, насколько быстро и в каком объеме они попадают в кровь и ткани, а также как долго они остаются в организме.

Фоновое заболевание печени — заболевание печени, которое предшествует другому заболеванию печени и может влиять на его течение и прогноз.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лекарственное поражение печени (ЛПП) — повреждение печени, вызванное любым лекарственным средством (ЛС), включая малые синтетические молекулы, препараты биологического происхождения, фитопродукты, диетические и биологически активные добавки (БАД). Мишенями для повреждающих агентов могут быть гепато-, холангиоциты, звездчатые клетки и эндотелий синусоидов [1, 2].

В англоязычной литературе для обозначения таких заболеваний используется термин drug-induced liver injury (DILI), в русскоязычной литературе — термины «лекарственные поражения печени» (ЛПП) и «лекарственно-индуцированные поражения печени» (ЛИПП) [1, 2].

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

Этиология

ЛПП может вызываться широким спектром лекарств, фитопродуктов, диетических добавок и БАД. Существуют различные базы данных, регистрирующие и содержащие информацию о нежелательных реакциях на ЛС, в том числе ЛПП:

- База данных ВОЗ VigiBase® (www.who-umc.org);
- База данных Европейского медицинского агентства (http://www.adrreports.eu/en/search.html);
- Центр по фармаконадзору Lareb, Нидерланды (https://www.lareb.nl/en/databank/);
- Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (http://www.meddra.org/);
- Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN), Food and Drug Administration (FDA) (https://dilin.org/);

- The Liver Toxicity Knowledge Base (LTKB), FDA (https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge) и др.

Удобным информационным ресурсом служит LiverTox — регистр DILIN (онлайн-ресурс: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/), включающая рецептурные и безрецептурные ЛС и развернутую характеристику ЛПП (эпидемиологические данные, механизм гепатотоксичности и особенности клиники и т. д.), которые они вызывают. Оценить потенциал отдельных ЛС вызывать ЛПП, а также составить прогноз возможной тяжести ЛПП позволяет другая база данных — DILIrank. В настоящее время в нее входит 1036 препаратов (онлайн-ресурс: https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-rank-dilirank-dataset).

Патогенез

ЛПП реализуется посредством ряда патогенетических механизов (таблица 1.2.1), к ним относятся:

- прямые, вызванные препаратами с прямым и предсказуемым дозозависимым эффектом. Такое повреждение встречается чаще, чем другие, воспроизводимо на животной модели. Оно развивается, как правило, при достижении высоких терапевтических или превышающих их доз (конкретные значения могут варьировать для разных людей) после короткого латентного периода (в течение 1–5 дней);
- идиосинкразические, для которых характерно использование препаратов без исходного гепатотоксического потенциала и не зависящие от его дозы. Токсический эффект непредсказуем, индивидуален, не воспроизводим на животной модели, как правило, обусловлен генетическими особенностями пациента. Латентный период вариабелен, может продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев, в некоторых случаях — лет [3].
- непрямые (опосредованные) повреждения — это повреждения печени, которые вызваны не непосредственным воздействием ЛС на данный орган, а развиваются опосредованно (вторично по отношению к воздействию ЛС на иммунные реакции, метаболические процессы, другие органы и системы и т. п.) [4, 5].

Таблица 1.2.1. Механизмы лекарственного повреждения печени (по CIOMS (2020) с изм.) [4, 5].

Параметры	Прямое (гепатотоксическое поражение)	Идиосинкразическое поражение	Непрямое (опосредованное)
Частота	Часто	Редко	Средняя
Дозозависимость	+	–	–
Предсказуемость	+	–	частично

Воспроизводимость	+	–	частично
Латентный период	Быстро (дни)	Вариабельно (дни, месяцы, годы)	Медленно (месяцы)
Лекарственные средства (примеры)	Парацетамол**, метотрексат**	Амоксициллин + клавулановая кислота**, другие бета-лактамные антибактериальные препараты (цефалоспорины), изониазид**, нитрофурантоин	Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, моноклональные антитела к В-лимфоцитарным антигенам CD20, ингибиторы протеинкиназы
Механизм	Дозозависимая гепатотоксичность	Идиосинкразическая метаболическая или иммунная реакция хозяина	Косвенное воздействие на печень или иммунитет

Факторы риска ЛПП

Универсальных факторов риска развития ЛПП не существуют, они варьируют в зависимости от применяемого ЛС (см. также таблицу 4 «Основные факторы риска развития ЛПП» в приложении А3, раздел 5.1.1 «Первичная профилактика ЛПП»).

К факторам риска развития ЛПП относят следующие.

I. Факторы, связанные с пациентом:

- Возраст. Пожилые люди более восприимчивы к ЛПП из-за возрастных изменений в метаболизме лекарств и функции печени [6]. С возрастом возрастает риск ЛПП из-за приема некоторых лекарственных препаратов, таких как изониазид**, амоксициллин + клавулановая кислота** и нитрофурантоин [7]. С практической точки зрения возраст как фактор риска имеет значение при прогнозировании конкретных типов и фенотипов ЛПП. У пожилых лиц чаще встречается холестатический тип ЛПП и хроническое ЛПП [8, 9]. Напротив, у молодых чаще встречается гепатоцеллюляный тип ЛПП, выше риск ЛПП вследствие приема вальпроевой кислоты** и нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (НПВП) [8–10].
- Пол. Считается, что женщины страдают ЛПП чаще, чем мужчины, возможно, из-за гормональных различий и особенностей метаболизма некоторых ЛС, однако этому положению нет убедительных доказательств. Женский пол может служить независимым фактором риска гепатоцеллюлярного фенотипа ЛПП с развитием фульминантной печеночной недостаточности (женщины составляют 77–89%) [11, 12].
- Недостаточность питания (мальнутриция) / ожирение [13]. Например, ожирение

повышает риск развития поражения печени при применении галотана**, а тамоксифен** является триггером развития стеатогепатита и фиброза печени. Гепатотоксичность изониазида** и парацетамола** повышается при голодании [14].

- Генетическая предрасположенность играет значимую роль при идиосинкразических ЛПП. Некоторые мутации могут играть основную роль в их развитии, в случаях если продукт гена имеет определяющее значение в метаболизме ЛС. Но чаще имеется полигенная восприимчивость, связанная с влиянием генетических факторов на иммунный ответ, митохондриальную функцию и т. п. [15]. Доказано, что некоторые генетические варианты увеличивают риск развития ЛПП. Полиморфизм *PTPN22 rs2476601* является генетическим фактором риска для многих ЛС и основных этнических групп, вероятно, из-за его воздействия на иммунный ответ [16]. Для гепатотоксичности ряда ЛС описаны ассоциации с HLA. Так, предрасположенность к амоксициллин-клавуланат-индуцированному ЛПП определяется гаплотипом DRB1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602 [17]. Выявлен ряд не-HLA-ассоциаций, например, полиморфизмы в гене N-ацетилтрансферазы 2 являются фактором риска при ЛПП, вызванном изониазидом** [18, 19].
- Заболевания печени. Отдельные заболевания печени могут быть факторами риска развития ЛПП, обусловленных некоторыми ЛС. Например, вирусный гепатит — фактор риска ЛПП, ассоциированным с изониазидом**, а неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — с ЛПП, ассоциированным с тамоксифеном**. Кроме того, фоновое заболевание печени при развитии ЛПП может ухудшать их течение и прогноз. Подробную информацию об этом следует смотреть в инструкциях по применению ЛС и базах данных ЛПП.
- Внепеченочные заболевания. Имеющиеся соматические заболевания могут быть взаимосвязаны с риском ЛПП или ухудшать их прогноз. Например, у пациентов с сахарным диабетом тяжесть течения ЛПП повышается на фоне применения противотуберкулезных препаратов, сахарный диабет ассоциирован с риском смерти или трансплантации печени (ТП) [13, 20].
- ЛПП в анамнезе. Следует избегать повторного приема причинного или подозреваемого ЛС или его аналога, поскольку тяжесть повторной лекарственной реакции может быть выше первичной. Для некоторых ЛПП характерны перекрестные реакции с другими ЛС.
- Алкоголь. Употребление алкоголя — фактор риска развития ЛПП при

использовании определенных ЛС. Хроническое злоупотребление алкоголем способствует возникновению гепатотоксических реакций при более низких дозах некоторых препаратов, значительно увеличивает их тяжесть при применении парацетамола**, изониазида** взаимосвязано с ЛПП, вызванными анаболическими стероидами [21, 22]. При этом злоупотребление алкоголем, по-видимому, не взаимосвязано с риском тяжелых исходов при идиосинкразических ЛПП [22].

- Табакокурение индуцирует повышение активности ферментов, участвующих в биотрансформации ЛС, в частности CYP1A2, поэтому обсуждается как возможный фактор риска ЛПП [10]. Но значение табакокурения для развития ЛПП не доказано. В то же время имеются описания случаев, когда курение электронных сигарет само по себе может вызвать тяжелое поражение печени [23].

II. Факторы, связанные непосредственно с ЛС:

- Химическая структура, молекулярная масса, липофильность. ЛС с большой молекулярной массой или высокой липофильностью в целом активнее задерживаются в печени и обладают более выраженным потенциалом индуцировать гепатотоксичность [24, 25].
- Суточная доза препарата. Учет этого параметра важен как для ЛС, для которых характерна четкая дозозависимая гепатотоксичность (например, парацетамола**), так и для препаратов, способных вызывать идиосинкразические реакции (считается, что при дозе менее 50–100 мг/сут риск идиосинкразической гепатотоксической реакции ниже, чем при использовании более высоких доз) [26, 27].
- Фармакодинамика (особенности взаимодействия с биосубстратом). Некоторые ЛС способны напрямую повреждать ключевые метаболические пути в клетках печени, вызывая нарушение их функций (например, парацетамол**, вальпроевая кислота**, амиодарон** и др.) [28, 29].
- Фармакокинетика (период полувыведения, образование активных метаболитов, гаптенизация). Особенности прохождения ЛС по метаболическим путям трансформации могут привести к образованию токсичных метаболитов, которые способны вызвать повреждение печени. Наиболее часто этот механизм реализуется при участии цитохрома Р450 (например, CYP3A4 и др.), а также через механизм гаптенизации, приводящий к индукции опосредованного лимфоцитами иммунного ответа. При этом важное значение имеет длительность экспозиции ЛС или его

метаболита. Чем активнее (более чем на 50%) идет метаболизм ЛС в печени, тем более высокая корреляционная связь обнаруживается с повышением аланинаминотрансферазы (АЛТ), риском развития печеночной недостаточности и летальным исходом [24, 30].

- Класс-эффект ЛС, перекрестная реактивность. Учитывая, что химическая структура ЛС значимо влияет на риск и характер ЛПП, в рамках схожих химических классов можно ожидать те или иные проявления гепатотоксичности (например, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), производные фенотиазина и др.) [31].
- Лекарственные взаимодействия (комбинация двух и более потенциально гепатотоксичных препаратов повышает риск ЛПП в 6 раз [32].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Оценка распространенности ЛПП затруднительна в связи с различиями в отчетности в разных странах мира, разнообразием методов оценки эпидемиологических данных, недостаточной настороженностью врачей, сложностью точного определения причин повреждения печени.

Сложности выявления и диагностики ЛПП также связаны с неспецифичностью их симптомов, вариабельностью сроков манифестации, фоновыми и (или) сопутствующими заболеваниями и (или) осложнениями, а также возможной полипрагмазией. Кроме того, нужно помнить и о других факторах, мешающих оценке распространенности ЛПП: возможном нежелании как пациента сообщать о приеме некоторых препаратов (антидепрессантов, антипсихотических средств (нейролептиков), препаратов для лечения эректильной дисфункции и др.), так и врачей документировать ятрогенные заболевания; неверной трактовкой весьма разнообразной симптоматики, недостаточным количеством крупномасштабных исследований по этой проблеме. Кроме того, регистрируются преимущественно тяжелые поражения печени, что сопровождается недостаточным учетом легких форм ЛПП.

По разным оценкам, в развитых странах заболеваемость ЛПП среди населения в целом составляет 3–19 на 100 000 человек в год, по другим данным — 3–6% от всех случаев применения ЛС [33–35]. Распространенность ЛПП среди госпитализированных пациентов составляет 1,4–4,4% [33, 36, 37].

По данным метаанализа (2022), общая заболеваемость ЛПП в мире — 4,94 на 100 000 человеко-лет (95%-й доверительный интервал (ДИ) 4,05–5,83) [6]. При этом частота ЛПП

отличается в разных регионах: в Азии — 17,82 на 100 000 человеко-лет (95% ДИ) 6,26–29,38, в Северной Америке — 1,72 на 100 000 человеко-лет (95% ДИ 0,48–2,95). Однако в силу ранее описанных причин эти цифры, вероятнее всего, существенно занижены.

ЛПП является одной из основных причин острой печеночной недостаточности (ОПН) в развитых странах, например, в США и Западной Европе [38]. Во всем мире отмечается рост ЛПП вследствие приема фитопродуктов и БАД (до 25–50% случаев ЛПП), что, вероятнее всего, связано с их широкой доступностью, активной рекламой, возможностью приобрести без рецепта и использовать самостоятельно в различных комбинациях, а также зачастую ошибочное представление о натуральности и безопасности этих препаратов [39–41]. Кроме того, разработка и внедрение новых методов лечения, в том числе злокачественных новообразований, ожидаемо могут привести к увеличению числа случаев ЛПП. В разных странах и регионах список препаратов, вызывающих ЛПП, может отличаться из-за особенностей назначения лекарств и преимущественного использования разных БАДов, фитопродуктов.

В РФ острые ЛПП регистрируются у 2,7% госпитализированных пациентов, однако полных и точных эпидемиологических данных в открытом доступе нет [42]. Это связано с отсутствием общенационального регистра ЛПП и систематического сбора данных о случаях их развития, причинах и исходах. В РФ контроль за оборотом и безопасностью ЛС ведет Росздравнадзор (https://roszdravnadzor.gov.ru/).

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

К71 — токсическое поражение печени. Включены:

1.1.1. лекарственная идиосинкразическая (непредсказуемая) болезнь печени;

1.1.2. токсическая (предсказуемая) болезнь печени.

При необходимости идентифицировать токсическое вещество используют дополнительный код внешних причин (класс XX):

К71.0 Токсическое поражение печени с холестазом.

К71.1 Токсическое поражение печени с печеночным некрозом.

К71.2 Токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита.

К71.3 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического персистирующего гепатита.

К71.4 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического лобулярного

гепатита.

К71.5 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического активного гепатита.

К71.6 Токсическое поражение печени с картиной гепатита, не классифицированное в других рубриках.

К71.7 Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени.

К71.8 Токсические поражение печени с картиной других нарушений печени.

К71.9 Токсическое поражение печени неуточненное.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1 Классификация ЛПП по основному механизму повреждения печени

ЛПП подразделяют (таблица 1.2.1):

- на прямые,
- идиосинкразические,
- опосредованные (см. раздел «1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)»).

1.5.2 Лабораторные (биохимические) типы (паттерны) лекарственного повреждения печени

Препараты и их метаболиты воздействуют на разные клетки-мишени (гепатоциты, холангиоциты, звездчатые клетки, эндотелий синусоидов) и структуры печени, что находит отражение в повышение активности различных ферментов. Учитывая это, выделяют три лабораторных типа (паттерна) ЛПП в зависимости от преобладания повышения активности АЛТ или щелочной фосфатазы (ЩФ):

- гепатоцеллюлярный,
- холестатический,
- смешанный.

Для определения типа ЛПП используют коэффициент R (R-value) — соотношение активности АЛТ (кратность к верхней границе нормы (ВГН)) и ЩФ (кратность к ВГН). (Подробно определение типа ЛПП описано в разделе 2.3.1 «Основные лабораторные диагностические исследования».)

На основании лабораторного типа ЛПП определяется диагностическая тактика, с его учетом проводится установление причинно-следственных связей и оценка прогноза (см. раздел 2) [2, 43].

1.5.3 Классификация ЛПП по длительности

В зависимости от времени, на протяжении которого сохраняются лабораторные и (или) инструментальные и (или) клинические признаки повреждения печени, различают острое и хроническое ЛПП. Хроническое ЛПП не обязательно означает прогрессирующее поражение печени, а подразумевает длительное сохранение изменений в ее состоянии после воздействия ЛС. Обсуждаются различные сроки для установления диагноза хронического ЛПП, поскольку фиброз печени может формироваться уже через 3 мес. от начала гепатоцеллюлярного типа ЛПП, в то же время холестатические ЛПП разрешаются, как правило, медленно. Большинство гепатологических ассоциаций предлагают выделять следующие временные критерии:

- острое ЛПП (при сохранении изменений со стороны печени менее 3 мес. при гепатоцеллюлярном типе и менее 6 мес. при холестатическом типе);
- персистирующее ЛПП (при сохранении изменений со стороны печени более 3 мес. при гепатоцеллюлярном ЛПП и более 6 мес. при холестатическом ЛПП);
- хроническое ЛПП при сохранении изменений более 1 года [13, 44].

1.5.4 Фенотипы ЛПП

ЛПП принято подразделять на фенотипы на основании клинических, лабораторных, инструментальных, а в отдельных случаях и морфологических данных. Фенотипы ЛПП достаточно разнообразны и могут имитировать практически любой вариант острого или хронического заболевания печени. Некоторые из них ассоциированы с жизнеугрожающими исходами и крайне негативным прогнозом (например, ОПН, синдром исчезающих желчных протоков (СИЖП), цирроз печени (ЦП), декомпенсация уже имеющегося у пациента ЦП) [4, 5].

Деление на фенотипы предлагается, чтобы описать различные формы заболевания. Оно полезно для диагностики и дифференциальной диагностики ЛПП, помогает в установлении причинно-следственной связи (поскольку с разными ЛС связаны различные фенотипы).

Общепринятой классификации по фенотипам не существует. Наиболее часто выделяемые фенотипы, их лабораторная характеристика (тип) и морфологическое выражение приведены в таблице 1.5.4. Наиболее значимые фенотипы рассмотрены далее (раздел «1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)»).

Таблица 1.5.4 Основные фенотипы ЛПП, сопоставление их с типами и морфологическими паттернами

Фенотип	Лабораторный тип	Основные морфологические признаки
Острый некроз печени	Гепатоцеллюлярный	Центролобулярный некроз
Острый гепатит	Гепатоцеллюлярный	Острый гепатит
Острый холестатический гепатит	Холестатический и смешанный	Холестатический гепатит
DRESS-синдром с вовлечением печени	Чаще холестатический	Зональный или сливной некроз, лимфоцитарно-эозинофильный инфильтрат
Лекарственно-индуцированный аутоиммунноподобный гепатит	Гепатоцеллюлярный	Признаки аутоиммунного гепатита (лимфоплазмоцитарный перипортальный или лобулярный гепатит)
Острый/чистый холестаз	Холестатический	Внутрипеченочный холестаз
Синдром исчезающих желчных протоков	Холестатический	Дуктопения
Иммунноопосредованный гепатит	Гепатоцеллюлярный	Панлобулярный гепатит или центрозональный некроз, лимфоцитарно-эозинофильный инфильтрат
Вторичный склерозирующий холангит (лекарственно-индуцированный вторичный склерозирующий холангит)	Холестатический и смешанный	Холангит
Стеатоз и степатогепатит	Возможен гепатоцеллюлярный	Микро- или макровезикулярный стеатоз, стеатогепатит
Синдром синусоидальной обструкции / веноокклюзионнная болезнь печени	Гепатоцеллюлярный	Повреждение эндотелия синусоидов, обструкция просвета сосудов
Пелиозный гепатит	–	Образование пелиозных лакун
Узловая регенераторная гиперплазия	–	Доброкачественная пролиферация гепатоцитов, формирующих узлы
Доброкачественные и злокачественные опухоли	–	Аденома, карцинома, холангиокарцинома, ангиосаркома

1.5.5 Гистологическая классификация ЛПП

В настоящее время не существует единой валидизированной гистологической классификации ЛПП.

Морфологически изменения при ЛПП разнообразны, могут имитировать практически все заболевания печени, иметь признаки острого и хронического поражения, продвинутого фиброза или ЦП [2, 45]. Исследование биоптатов печени пациента позволяет определить характер гистологического повреждения, но не является необходимым при

большинстве случаев ЛПП (см. раздел «2.4.1 Патологоанатомическое исследование») [46, 47].

При гепатоцеллюлярном типе ЛПП могут выявляться: некровоспалительные изменения в биоптатах печени (воспалительные инфильтраты и некрозы различной степени выраженности в дольках (очаговые, сливные, мостовидные); портальное и перипортальное воспаление; пограничный гепатит; признаки апоптоза; гранулемы и др., что чаще соответствует картине острого или хронического гепатита. Изменения могут сопровождаться признаками холестаза [46].

При холестатическом типе ЛПП в биоптатах могут быть обнаружены следующие признаки:

- чистый холестаз — скопление желчи в расширенных канальцах и внутри цитоплазмы гепатоцитов без признаков сопутствующего воспаления;
- хронический холестаз, который сохраняется в течение длительного времени и приводит к тяжелому повреждению желчных протоков и их потере [48]. При потере более 50% желчных протоков диагностируется СИЖП;
- острый холестатический гепатит — наличие холестаза сопровождается более выраженным дольковым воспалением [49].

Лекарственный стеатоз и стеатогепатит относятся к менее часто диагностируемым гистологическим проявлениям ЛПП. При ЛПП выделяют микровезикулярный, макровезикулярный и смешанный стеатоз [50].

ЛПП с поражением сосудов может привести к развитию узелковой регенеративной гиперплазии, облитерирующей портальной венопатии и синдрому синусоидальной обструкции (вено-окклюзионной болезни) [47, 51].

Также при приеме некоторых ЛПП описаны гистологические признаки, специфичные для причинного ЛС: матово-стекловидная цитоплазма гепатоцитов при приеме фенитоина** и барбитуратов [52]; фосфолипидоз (гепатоциты с пенистой зернистостью цитоплазмы) при приеме противомалярийных препаратов [50, 53] и др.

Наличие признаков фиброза и (или) ЦП в биоптатах определяет длительное (хроническое) течение заболевания печени [2, 54].

Некоторые морфологические изменения печени ассоциированы с прогнозом ЛПП [2]. Поражение протоков служит маркером худшего прогноза ЛПП, тогда как наличие эозинофильной инфильтрации и гранулем в биоптатах печени ассоциировано с лучшим исходом заболевания [54, 55].

1.5.6 Классификация ЛПП по степени тяжести

Повышение уровня трансаминаз (АЛТ в частности) не может быть самостоятельной

основой для оценки степени тяжести ЛПП, поскольку не служит прогностическим маркером того или иного исхода заболевания.

Международной рабочей группой экспертов (International DILI Expert Working Group) была предложена шкала с 4 степенями тяжести (таблица 1.5.6) [56].

Таблица 1.5.6 Степени тяжести ЛПП International DILI Expert Working Group (2011)) [56, 57]

Степень	**Критерии диагностики**
Легкая	АЛТ≥5 ВГН или ЩФ≥2 ВГН и общий билирубин <2 ВГН
Умеренная	АЛТ≥5 ВГН или ЩФ≥2 ВГН и общий билирубин ≥2 ВГН или наличие симптомов гепатита*
Тяжелая	АЛТ≥5 ВГН или ЩФ≥2 ВГН и общий билирубин ≥ 2 ВГН или наличие симптомов гепатита* и выполняется как минимум один из критериев: МНО>1,5 асцит и (или) энцефалопатия, продолжительность заболевания <26 нед., отсутствие ЦП острая недостаточность другого органа вследствие ЛПП
Фатальная/ трансплантация	Смерть или трансплантация печени вследствие ЛПП

* К симптомам гепатита относят: утомляемость, слабость, тошноту, рвоту, боль в правом подреберье, кожный зуд, сыпь, желтуху, снижение аппетита, немотивированное, непреднамеренное снижение массы тела.

При оценке гепатотоксичности противоопухолевых препаратов тяжесть нежелательных реакций со стороны печени оценивается с использованием критериев Национального института рака США (Common Terminology Criteria for Adverse Events — Общие терминологические критерии нежелательных явлений, CTCAE), которые указаны в (приложении Г2).

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

Клиническая картина ЛПП зависит от его лабораторного типа, клинического фенотипа, а также тяжести повреждения печени (имеются признаки печеночной недостаточности или нет), острого или хронического течения. В ряде случает ЛПП протекают бессимптомно и выявляются при исследовании лабораторных показателей или применении методов визуальной диагностики (например, фокальная нодулярная гиперплазия аденомы печени). Помимо этого, у некоторых лекарственных препаратов есть

хорошо документированные гепатотропные нежелательные реакции с определенными клиническими симптомами и характеристиками.

Типичными и неспецифическими клиническими признаками гепатоцеллюлярного типа повреждения печени являются утомляемость и слабость, иногда — ощущение тяжести в области правого подреберья, желтуха (при повышении уровня билирубина в крови, как правило, за счет его обеих фракций).

При холестатическом типе ЛПП пациенты жалуются на кожный зуд (на теле видны следы расчесов), что нередко нарушает их сон; желтуху (уровень билирубина повышается преимущественно за счет прямой фракции).

Развитие/присоединение печеночной недостаточности клинически проявляется печеночной энцефалопатией (ПЭ) разной степени тяжести (скрытая и явная), геморрагическим синдромом (экхимозы, преимущественно в местах инъекций), иногда отеками и асцитом за счет нарушения синтеза альбумина, особенно при хроническом течении ЛПП с продвинутым фиброзом/ЦП.

При смешанном типе ЛПП указанные выше симптомы могут сочетаться.

Некоторые формы ЛПП имеют специфическую симптоматику, которая помогает установить диагноз.

Лекарственно-индуцированный аутоиммунноподобный гепатит

Лекарственно-индуцированный аутоиммунноподобный гепатит (ЛИ-АПГ, другие определения: аутоиммуноподобный лекарственный гепатит, иммуноопосредованный аутоиммунный гепатит) — это поражение печени, вызванное приемом лекарственных препаратов и имитирующее классический аутоиммунный гепатит (АИГ), относится к категории идиосинкразических и опосредованных реакций.

Термин ЛИ-АПГ предложен экспертами в результате совместной работы Консорциума по лекарственным поражениям печени (Drug-Induced Liver Injury consortium) и Международной группы по аутоиммунному гепатиту (International Autoimmune Hepatitis Group) [58].

По данным отдельных исследований, ЛИ-АИГ составляет 2,0–9,2% от зарегистрированных случаев ЛПП [59–62].

В клинической картине могут иметь место общие симптомы, такие как слабость, утомляемость, тошнота, снижение аппетита, лихорадка, боль в суставах. Печеночные проявления могут включать желтуху, потемнение мочи, осветление кала, гепатомегалию, боль или дискомфорт в правом подреберье.

Описано более 40 различных препаратов, которые могут вызывать ЛИ-АПГ, в том числе нитрофурантоин, метилдопа**, миноциклин, интерфероны, ингибиторы ГМГ-КоА-

редуктазы (преимущественно аторвастатин**, реже симвастатин** и розувастатин, что составляет 8,5–27,2% от всех связанных с применением ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) ЛПП [63], метилпреднизолон**, диклофенак**, противоопухолевые препараты классов ингибиторов протеинкиназы (наиболее часто — иматиниб**, реже — пазопаниб**) и моноклональных антител и конъюгатов антител (например, ипилимумаб**, ниволумаб** и др.), иммунодепрессанты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) (например, инфликсимаб**, адалимумаб**), фитопродукты и БАД (например, тиноспора сердцелистная (*Tinospora cordifolia*)). При этом некоторые ЛС и вакцины могут служить триггером развития истинного АИГ [58, 64–66].

Лабораторные гистологические признаки, которые могут быть выявлены при ЛИ-АПГ, идентичны таковым при АИГ, а специфические маркеры, которые позволили бы разграничить эти два состояния, отсутствуют. Для ЛИ-АПГ характерен гепатоцеллюлярный тип ЛПП, повышение уровня сывороточного иммуноглобулина G (IgG) и выявление аутоантител. Гистологические изменения, определяемые в печени при ЛИ-АПГ, также близки к таковым при классическом АИГ, за исключением отсутствия выраженного фиброза и ЦП [67]. В то же время при длительном приеме ЛС, вызывающих ЛИ-АПГ, были зафиксированы и случаи ЦП [68].

Основным отличием ЛИ-АПГ от истинного АИГ служит отсутствие рецидивов [58, 68] после отмены иммунодепрессантов.

В последние годы произошли существенные изменения в спектре препаратов, вызывающих ЛИ-АПГ, что связано с увеличением использования биологических препаратов, широким внедрением иммунотерапии в онкологию, изменением подходов к лечению различных заболеваний.

DRESS-синдром (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Редкая форма ЛПП — DRESS-синдром (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), заболеваемость составляет 0,9 на 100 000 населения и от 2,18 до 40 на 100 000 стационарных пациентов [69]. Согласно проспективному исследованию RegiSCAR, летальность составляет 1,7% [70].

Чаще всего к развитию DRESS-синдрома приводят противоэпилептические препараты (карбамазепин**, ламотриджин, фенобарбитал**, фенитоин**, окскарбазепин**), антибактериальные препараты системного действия (амоксициллин**, ампициллин**, азитромицин**, левофлоксацин**, миноциклин, ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]**, ванкомицин**), противотуберкулезные препараты (этамбутол**, изониазид**, пиразинамид**, рифампицин**), препараты класса НПВП (ацетилсалициловая кислота**, целекоксиб, диклофенак**, ибупрофен**, пироксикам), а

также такие средства, как аллопуринол**, амитриптилин**, дапсон**, гидроксихлорохин**, иматиниб**, невирапин**, омепразол**, сульфасалазин** [69]. В патогенезе DRESS-синдрома рассматриваются три ключевых компонента: генетическая предрасположенность, изменение метаболизма ЛС, в частности противоэпилептических препаратов с ароматическими кольцевыми структурами; реактивация вируса герпеса человека 6-го типа, которая приводит к опосредованной Т-лимфоцитами воспалительной реакции и повреждению тканей.

При сборе анамнеза нужно помнить о том, что клинические проявления DRESS-синдрома обычно проявляются через 2–6 недель после введения препарата, запускающего патологический процесс [69, 71].

DRESS-синдром клинически проявляется сыпью с эозинофилией (в ряде случаев ↠ крапивницей) в лабораторных тестах и системными симптомами как общего характера (озноб, лихорадка, лимфаденопатия), так и связанными с вовлечением в патологический процесс внутренних органов, в частности печени. Прицельный осмотр кожных покровов позволяет обнаружить пятнисто-папулезную сыпь, в некоторых случаях — везикулы, буллы, пустулы, пурпуру, отек лица, хейлит и эритродермию.

Вовлечение печени может проявляться по-разному: от бессимптомного повышения сывороточных трансаминаз и ЩФ более чем в 2 и 1,5 раза от ВГН соответственно до обширного некроза печени с увеличением уровня АЛТ более чем в 10 раз и клиническими признаками печеночной недостаточности с коагулопатией, ПЭ, желтухой. Наблюдается также поражение других внутренних органов с развитием пневмонита, миокардита, перикардита, нефрита и колита. Именно повреждение внутренних органов, в том числе печени, служит основной причиной летальности при этом синдроме [70].

Характерные гематологические изменения: лейкоцитоз, эозинофилия (90%) и (или) мононуклеоз (40%). Важно знать, что повышение уровня печеночных ферментов может сохраняться в течение многих месяцев после клинического разрешения DRESS-синдрома [69, 72, 73].

DRESS-синдром может служить индуктором развития аутоиммунных заболеваний (аутоиммунная гемолитическая анемия, болезнь Грейвса и т. д.), при этом ЛИ-АПГ как исход данного состояния в литературе не описан [69, 73, 74].

Поражение печени на фоне применения ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ): иммуноопосредованный гепатит и вторичный склерозирующий холангит (лекарственно-индуцированный вторичный склерозирующий холангит (ЛИ-ВСХ))

Иммуноопосредованный гепатит относится к категории иммуноопосредованных нежелательных реакций на фоне лечения ИКТ, такими как ипилимумаб**, ниволумаб** и

пембролизумаб**. В подавляющем большинстве случаев он развивается при использовании комбинации ипилимумаба** и ниволумаба** (13–83%) [75, 76], при монотерапии ипилимумабом** его частота составляет 4,5%, при монотерапии ингибиторами анти-PD-1 — 1,8% [75].

Среднее время до реализации клинической картины иммуноопосредованного гепатита составляет 47 дней (диапазон — 4–476), а среднее время до пика подъема АЛТ — 71 день (диапазон — 4–478) [76].

Иммуноопосредованный гепатит проявляется неспецифическими симптомами: слабостью, в некоторых случаях повышением температуры тела, ощущением тяжести и болью в области правого подреберья, желтухой. Если у пациентов развивается печеночная недостаточность, то присоединяется ПЭ и коагулопатия. Лабораторные отклонения в подавляющем большинстве случаев соответствуют гепатоцеллюлярному типу ЛПП с повышением сывороточных трансаминаз 3-й степени CTCAE и выше. Встречаются случаи смешанного типа ЛПП. Иммуноопосредованный гепатит — диагноз исключения.

Ингибиторы программируемой клеточной смерти 1-го типа (анти-PD-1) применяются для лечения многих злокачественных новообразований. Среди их иммуноопосредованных нежелательных реакций описан ЛИ-ВСХ, который встречается с частотой 0–4,5% и характеризуется холестатическим типом гепатотоксичности. Основные препараты, которые его вызывают: ниволумаб**, пембролизумаб**, авелумаб**, дурвалумаб**, атезолизумаб** [77].

ЛИ-ВСХ проявляется следующими клиническими симптомами: общая слабость, лихорадка, кожные элементы, боль в спине, потеря аппетита и рвота, диарея, абдоминальная боль или дискомфорт, желтуха. В лабораторных тестах отмечается повышение уровней билирубина, ЩФ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), сывороточных трансаминаз, IgG. Методами визуальной и эндоскопической диагностики обнаруживают следующие отклонения: стеноз внутри- и внепеченочных желчных протоков, в том числе с множественными стриктурами; расширение и преимущественно диффузное утолщение стенки желчных протоков. При гистологическом исследовании биоптатов печени в большинстве случаев обнаруживают воспалительные изменения с инфильтрацией Т-клетками $CD8^+$.

Особенности ЛИ-ВСХ, ассоциированного с применением ИКТ (в частности, анти-PD-1): манифестация в среднем через 55 дней от начала противоопухолевого лечения, билиарная дилатация и утолщение стенки желчных протоков без обструкции и (или) множественные стриктуры внутрипеченочных желчных путей, дисфункция печени с доминирующим повышением активности ферментов, отражающих холестаз (ЩФ 2-й

степени и выше по критериям CTCAE v 5.0 (2017)), повышение уровня ГГТ (см. приложение Г2), нормальный уровень сывороточного IgG4 и умеренный или слабый ответ на стероидную терапию.

Диагностические критерии данного состояния не разработаны, однако лицам, получающим лечение ИКТ, при развитии холестаза с увеличением активности ЩФ 2-й степени и выше по критериям CTCAE целесообразно использовать в диагностических целях методы визуализации билиарного дерева [75, 77].

Помимо ИКТ, к развитию ЛИ-ВСХ может привести прием кетамина**, доцетаксела**, моксифлоксацина**, амоксициллина + клавулановой кислоты**, цефазолина** и др. [78–80].

Синдром исчезающих желчных протоков (СИЖП)

СИЖП — редкая форма ЛПП холестатического типа, которое характеризуется гистологически потерей по меньшей мере половины междольковых желчных протоков или отношением количества желчных протоков к числу портальных трактов составляет <0,5. Данное состояние обычно развивается через 1–6 мес. после эпизода тяжелого холестатического гепатита, часто — с иммуноаллергическими признаками, разрешение которого не происходит.

Прогрессирующее разрушение внутрипеченочных желчных протоков с развитием дуктопении обычно не зависит от дозы ЛС или фитопродукта. Иммуноопосредованное или прямое повреждение холангиоцитов лекарственными препаратами или их метаболитами, попадающими в желчь, и длительное воздействие токсичных солей желчных кислот (ЖК) при нарушении защитных функций желчного эпителия являются основными механизмами повреждения холангиол.

Клиническая картина: утомляемость, постоянный кожный зуд, желтуха, ксантомы и ксантелазмы.

Иммуноаллергические признаки: сыпь, лихорадка, отек лица, лимфаденопатия и эозинофилия; в более тяжелых случаях — синдром Стивенса — Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. Заболевание может приводить к печеночной недостаточности и потребовать ТП. В ряде случаев наблюдается выздоровление или клиническое улучшение пациента, однако при гистологическом исследовании биоптата печени продолжает определяться дуктопения и фиброз той или иной степени. В лабораторных параметрах наблюдается стойкое повышение уровней ЩФ и билирубина, а также ЖК и холестерина. Развитие СИЖП ассоциировано с применением бета-лактамных антибактериальных препаратов, пенициллинов (например, амоксициллина + клавулановой кислоты** и

других), макролидов, фторхинолонов, сульфаниламидов, противогрибковых препаратов системного действия, НПВП, производных фенотиазина, трициклических антидепрессантов и ароматических противоэпилептических препаратов и т. д.

Дифференциальный диагноз проводится со склерозирующим холангитом, первичным билиарным холангитом, болезнью Ходжкина и другими. СИЖП — гистологический диагноз, однако его можно заподозрить на основании вышеперечисленных клинических признаков и лабораторных данных [81–83].

Синдром синусоидальной обструкции (веноокклюзионнная болезнь печени)

Синдром синусоидальной обструкции (веноокклюзионнная болезнь печени) — редкая форма поражения печени, возникающая после циторедуктивной терапии перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, воздействия некоторых противоопухолевых препаратов (оксалиплатин**, гемтузумаб озогамицин, ИКТ и др.), а также пирролизидиновых алкалоидов. Частота синдрома синусоидальной обструкции колеблется от 8,3 до 54% на фоне применения противоопухолевых режимов на основе оксиплатина, например, FOLFOX, FOLFIRI для лечения колоректального рака.

Диагностика этого состояния — сложная задача, поскольку клинические критерии имеют низкую специфичность, а надежные неинвазивные биомаркеры отсутствуют. Считается, что в основе синдрома синусоидальной обструкции лежит повреждение синусоидальных эндотелиальных клеток, что приводит к дилатации и капилляризации синусоидов, фиброзу и обструкции центральных вен с узловой регенеративной гиперплазией и без нее.

Подумать о данном состоянии нужно, если у пациента на фоне применения определенных ЛС повышается уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сочетании с тромбоцитопенией. Развернутая клиническая картина включает увеличение печени и селезенки, желтуху [84].

Увеличение размеров селезенки коррелирует с увеличением степени синусоидального повреждения печени и может служить простым методом выявления пациентов, подверженных риску развития этой формы токсичности.

Индуцированное оксалиплатином** увеличение размеров селезенки следует рассматривать как потенциальную причину стойкой тромбоцитопении после лечения оксалиплатином** [85].

В редких ситуациях синдром синусоидальной обструкции на фоне применения противоопухолевых режимов на основе оксалиплатина** приводит к портальной гипертензии (ПГ) с развитием варикозного расширения вен пищевода и желудка с риском

кровотечений, массивного асцита и панцитопении. Такие пациенты могут требовать хирургического и эндоскопического лечения [86].

Лекарственно-индуцированная острая печеночная недостаточность (ЛИ-ОПН)

ЛИ-ОПН — состояние, при котором потеря функции гепатоцитов происходит в течение нескольких дней или недель и сопровождается развитием ПЭ и коагулопатии под воздействием лекарственных препаратов, БАД или фитопродуктов. При этом пациенты не имеют истории хронического заболевания печени.

Согласно международным литературным данным, около 39–60% ЛИ-ОПН связано с передозировкой парацетамола**, 46% — с приемом противомикробных препаратов системного действия и других лекарственных препаратов и БАД [87].

Время манифестации ЛИ-ОПН и особенности ее клинического течения зависят от причинного ЛС. Например, при передозировке парацетамола** клиническая картина реализуется через несколько часов; на фоне применения изониазида** наблюдается подострое течение ЛИ-ОПН, а ПЭ обычно возникает как минимум через 2–4 нед. от начала заболевания.

При ЛИ-ОПН всегда развивается гепатоцеллюлярный тип повреждения печени с повышением уровней сывороточных трансаминаз и билирубина. К лабораторным признакам нарушения синтетической функции печени относится гипокоагуляция. ЛИ-ОПН вследствие передозировки парацетамола** характеризуется очень высоким уровнем сывороточных трансаминаз, нередко достигающим >10 000 МЕ/л в сочетании с незначительным повышением уровня билирубина (<5 мг/дл).

Клиническая картина ЛИ-ОПН:

Общие симптомы: утомляемость, тошнота, потеря аппетита, дискомфорт в области правого подреберья.

По мере нарастания печеночной недостаточности присоединяются желтуха, потемнение мочи, различная степень тяжести ПЭ вплоть до комы и отека мозга, гипокоагуляция с геморрагическим синдромом.

Специфическая терапия проводится для ЛИ-ОПН на фоне передозировки парацетамолом** (см. раздел 3). Тяжелые случаи ЛИ-ОПН могут требовать ТП (см. раздел «3.3 Хирургическое лечение») [87, 88].

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

Диагностика ЛПП включает оценку следующих позиций:

- интервал между началом приема ЛС и развитием поражения печени;
- клинические симптомы;
- длительность и течение периода восстановления;
- факторы риска;
- исключение других причин повреждения печени;
- учет предшествующих данных о гепатотоксичности ЛС и установление причинно-следственных связей (см. раздел 2.5.1);

Дополнительными позициями при постановке диагноза могут быть:

— реакция на повторное назначение ЛС (если оно выполнялось) (см. раздел 2.5.1);

— данные патологоанатомического исследования ткани печени (если проводилась биопсия печени) (см. раздел 2.4.2) [14, 89].

Выявление причинно-следственной связи между приемом ЛС (или БАД, или фитопродукта) является ключевым моментом в диагностике ЛПП и основой решения вопроса об отмене ЛС (подробно рассмотрено в разделе 2.5).

- **Рекомендовано** пациентам при подозрении на ЛПП проведение приема (осмотра, консультации) врача-терапевта или врача общей практики (семейного врача) или врача-гастроэнтеролога для установления диагноза, назначения обследования и лечения [14, 90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: ЛПП следует подозревать при любом из следующих обстоятельств:

1) при повышении активности исходно нормальных значений сывороточных АЛТ, АСТ, ЩФ и уровня общего билирубина (Обил) после начала приема ЛС;
2) при увеличении значений сывороточных АЛТ, АСТ, ЩФ и билирубина в два и более раза от исходных или ухудшении функции печени после начала приема ЛС у пациентов с ранее измененными лабораторными тестами печеночной панели, когда это нельзя объяснить течением предшествующего хронического заболевания печени;
3) у пациентов с симптомами заболевания печени, возникшими после начала приема ЛС;
4) у пациентов с неизвестной причиной повреждения или заболевания печени при исключении других возможных этиологических факторов в процессе обследования [45].

Критерии установления диагноза/состояния*:* Для диагностики ЛПП используются критерии, перечисленные в таблице 2.0.

Таблица 2.0 Критерии диагноза лекарственного поражения печени (на основе рекомендаций Международной экспертной рабочей группы (2011) и критериев CIOMS (1999) с изменениями) [4, 45, 56]

Причинно-следственная взаимосвязь между использованием лекарственного средства (или БАД, или фитопродукта) в сочетании с одним и более из следующих признаков повреждения печени*:
а) повышение активности АЛТ≥5 ВГН*, **
б) повышение активности ЩФ≥2 ВГН (в отсутствие известного заболевания костной ткани)*, ***
в) повышение активности АЛТ≥3 ВГН и повышение уровня общего билирубина >2 ВГН*
г) повышенные значения лабораторных показателей, не достигающие уровня а), б), в) при наличии клинически значимых симптомов
д) убедительные данные о повреждении печени (например, результаты гистологических исследований, визуализирующих исследований) при отсутствии а), б), в)
е) повышение активности АЛТ ≥2 ВГН* у пациентов из групп риска тяжелого течения ЛПП (например, предшествующее заболевание печени с ее выраженным повреждением)
Примечания: * Если повышенные значения лабораторных показателей наблюдались до начала лечения подозреваемым ЛС (предшествующее повреждение печени), то ВГН заменяется средними базовыми значениями до его воздействия. ** Использование АСТ вместо АЛТ возможно в случаях, если АСТ преобладает над АЛТ и нет известного поражения мышечной ткани. *** Печеночное происхождение ЩФ может быть подтверждено повышением активности ГГТ.

- У пациентов, получающих ЛС и (или) БАД и (или) фитопродукты, для диагностики предполагаемого ЛПП **рекомендовано** использовать критерии, указанные в таблице 2.0 [4, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Международная экспертная рабочая группа в 2011 году повысила пороговые значения параметров печеночной панели в сравнении с предложенными ранее, во избежание гипердиагностики ЛПП и необоснованной отмены ЛС [4]. Преходящее повышение активности сывороточных трансаминаз может быть обусловлено адаптивной реакцией печени на воздействие различных агентов. Пример такой адаптации (феномена толерантности): первоначальное повышение активности АЛТ в ответ на прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) [91]. Изолированное повышение уровней ГГТ или билирубина не служит признаком ЛПП [92]. Отдельные фенотипы ЛПП, такие как стеатоз или очаговые изменения печени могут не сопровождаться лабораторными отклонениями и диагностируются с применением других методов обследования [56].

- **Рекомендовано** у пациентов с фоновыми тяжелыми заболеваниями печени и факторами риска тяжелого течения ЛПП использовать более низкие лабораторные

критерии ЛПП: а) повышение активности АЛТ в крови >2 × ВГН или б) повышение уровня связанного (конъюгированного) билирубина >2 × ВГН или в) повышение активности АСТ, ЩФ в крови и уровня общего билирубина в крови (один из показателей >2 × ВГН) [4, 45, 93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: У пациентов с предшествующим тяжелым заболеванием печени смертность или потребность в ТП при развитии ЛПП в 3–4 раза выше в сравнении с общей популяцией [94, 95]. У данной категории пациентов ЛПП может проявляться ухудшением параметров, которые отражают функцию печени: повышением уровня билирубина и его фракций, и (или) удлинением международного нормализованного отношения (МНО) [4].

- **Рекомендовано** у пациентов с фоновым заболеванием печени и исходно измененными лабораторными показателями (до применения подозреваемого в развитии ЛПП ЛС, БАД, фитопродукта) вместо ВГН использовать их средние базовые значения во избежание гипердиагностики ЛПП [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При подозрении на ЛПП необходимо учитывать следующие факты: предшествующее заболевание печени или возможность исходного бессимптомного повышения активности сывороточных трансаминаз у ряда пациентов [96].

Кратность повышения средних значений базово измененных лабораторных параметров состояния печени указана в табл. 2.0 [56].

- **Рекомендовано** у всех пациентов с подозрением на ЛПП проводить дифференциальную диагностику с другими причинами ухудшения лабораторных показателей состояния печени и (или) появления клинических симптомов / ухудшения клинического течения заболевания печени [93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.1 Жалобы и анамнез

Сбор жалоб и анамнеза должен быть направлен на выявление вероятного агента (ЛС, БАД и другие продукты из растительного сырья), приведшего к развитию ЛПП, а также возможных фоновых и триггерных факторов. Необходимо подробное уточнение течения такого случая: длительности и дозы ЛС, даты начала и окончания его приема, а также установления опыта применения этого ЛС ранее. Требуется исключить возможную роль иных факторов: наследственность, эпидемиологический анамнез, аллергологический

анамнез, наличие ранее нежелательных реакций / толерантности к ЛС, предшествующие медицинские манипуляции (переливание продуктов крови и др.), употребление алкоголя или других потенциально вредных веществ (частота, длительность, дозы). Следует уточнить наличие и течение других заболеваний печени, сопутствующих, фоновых заболеваний и состояний (хронические и острые заболевания, беременность). Недостаточно данных, подтверждающих, что возраст, пол, раса и этническая принадлежность являются надежными предикторными факторами риска развития лекарственно-индуцированной гепатотоксичности.

Клинические проявления ЛПП варьируют от бессимптомного варианта заболевания до тяжелых фульминантных форм с ОПН, а также зависят от типа ЛПП (холестатический, гепатоцеллюлярный, смешанный). Это могут быть: утомляемость и слабость, измененное сознание, повышение температуры тела; отсутствие аппетита; потеря массы тела, тошнота, рвота, абдоминальная боль; зуд, кожная сыпь; желтуха (изменения цвета кожи и слизистых, кала, мочи); кровотечения [2, 14, 33, 97]. В некоторых случаях данные анамнеза являются основой дифференциальной диагностики. Так, пациенты с недавно перенесенными гипотонией, сепсисом или сердечной недостаточностью подвержены риску ишемического поражения печени, которое обычно характеризуется быстрым и выраженным повышением активности сывороточных трансаминаз с их последующим быстрым снижением при нормальных или пограничных уровнях билирубина. Такая клиническая картина может имитировать ЛПП.

У пациентов с преобладанием активности АСТ над АЛТ и высоким уровнем ГГТ следует рассмотреть вероятность алкогольного гепатита, особенно в сочетании с другими клиническими и лабораторными маркерами данного заболевания [98, 99].

Пациенты с ЛПП, измененным сознанием и коагулопатией (МНО>1,5) с высокой степенью вероятности имеют ОПН. У них должны быть оценены показания и противопоказания к ТП, поскольку вероятность их спонтанного выздоровления составляет менее 30% [20, 100] (см. раздел «3.3 Хирургическое лечение»).

2.2 Физикальное обследование

Физикальное обследование пациентов с ЛПП проводится по стандартному протоколу и включает оценку общего состояния, уровня сознания, наличия лихорадки, изменения кожных покровов, слизистых и подкожной клетчатки (высыпания, желтушность, сухость кожных покровов, следы расчесов, петехии, экхимозы, гематомы, отеки и асцит), определения размеров и эластичности печени (гепатомегалия различной степени выраженности, уплотнение печени) и селезенки (спленомегалия не характерна для

ЛПП, за исключением случаев хронического повреждения печени с развитием ПГ). При бессимптомном варианте течения ЛПП внешние проявления могут полностью отсутствовать [14].

Физикальный осмотр также позволяет заподозрить поражение печени в рамках синдрома лекарственной гиперчувствительности (DRESS-синдром) [101], при котором будут наблюдаться кожная сыпь, лимфаденопатия, лихорадка (см раздел 1.6).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Диагностические исследования, выполняемые при подозрении на ЛПП, можно разделить на три группы:

а) исследования, направленные на оценку типа и выраженности поражения печени;

б) дифференциально-диагностические исследования 1-й линии, направленные на исключение наиболее распространенных заболеваний печени, которые могут имитировать ЛПП;

в) дифференциально-диагностические исследования 2-й линии, направленные на исключение более редких заболеваний печени, которые могут имитировать ЛПП.

Исследования группы а выполняются всем пациентам с предполагаемым ЛПП. Дифференциально-диагностические исследования 1-й линии выполняются всем пациентам с соответствующим типом ЛПП. Дифференциально-диагностические исследования 2-й линии выполняются только при негативных результатах исследований 1-й линии (в дальнейшем тексте указаны как выполняемые у отдельных пациентов).

2.3.1 Основные лабораторные диагностические исследования

Исследования, направленные на оценку типа и выраженности поражения печени

Лабораторные показатели состояния печени при большинстве фенотипов ЛПП служат ведущим методом диагностики ЛПП, определения его типа и оценки эффекта лечения.

- **Рекомендовано** проведение общего (клинического) анализа крови пациентам с предполагаемым и установленным ЛПП для выявления признаков лекарственной гиперчувствительности и дифференциальной диагностики [2, 71, 92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: В гемограмме нужно обратить внимание на уровень тромбоцитов (отражают стадию заболевания печени); гемоглобина, эритроцитов (необходимы для дифференциации с надпеченочной желтухой при непрямой гипербилирубинемии). Для DRESS-синдрома характерен лейкоцитоз, часто с атипичными лимфоцитами, эозинофилия. [71, 102, 103, 104].

- **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым и установленным диагнозом ЛПП выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического с определением активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, исследованием уровня общего, связанного (конъюгированного), свободного (неконъюгированного) билирубина, уровня альбумина в крови, определение международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме для диагностики ЛПП, определения его типа (холестатический, гепатоцеллюлярный или смешанный) и оценки тяжести [2, 43, 105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Умеренное повышение сывороточных трансаминаз в первые недели терапии некоторыми ЛС (например, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) чаще всего отражает адаптивную реакцию. При холестатическом типе ЛПП повышение активности ЩФ в сыворотке крови сопровождаются повышением уровня ГГТ [56]. Активность АЛТ используется для выявления и мониторинга гепатоцеллюлярного типа ЛПП [106, 107]. Разрабатываются новые сывороточные биомаркеры (глутаматдегидрогеназа, цитокератин 18, и другие) [108]. Желтуха предполагает существенную потерю функционирующих гепатоцитов [112], гепатоцеллюлярный тип ЛПП с желтухой характеризуется наиболее тяжелыми исходами [11]. Показатели билирубина и МНО используются при определении тяжести ЛПП. Повышение МНО/ протромбинового времени может быть проявлением ОПН. Альбумин и показатели гемостаза отражают функцию печени.

- **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым и установленным диагнозом ЛПП и повышенными лабораторными показателями состояния печени определить коэффициент *R* (соотношение кратности повышения активности АЛТ и ЩФ к ВГН) в дебюте заболевания для определения типа ЛПП (гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный) и выбора тактики обследования и лечения [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Значение R≥5 идентифицирует гепатоцеллюлярный тип поражения печени (преобладает повышение АЛТ, АСТ), значение R<2 идентифицирует холестатический тип поражения печени (преобладает повышение ЩФ), значение R>2<5 отражает смешанный

тип ЛПП. [4]. Тип ЛПП (коэффициент R) позволяет выработать тактику дифференциальной диагностики и лечения ЛПП, учитывается при оценке причинно-следственных взаимосвязей между ЛС и повреждением печени (см. раздел 2.5.1) [109–111].

- **Рекомендовано** всем пациентам с предполагаемым ЛПП гепатоцеллюлярного типа для исключения АИГ, а также выявления ЛИ-АПГ определить уровень IgG и исследовать сывороточные аутоантитела в крови методом непрямой иммунофлюоресценции: (АНА, определение содержания антител к антигенам ядра клетки и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)), антигладкомышечные антитела (АГМА, определение содержания антител к антигенам мышечной ткани) [2, 43, 60, 61, 113, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Некоторые ЛС могут вызывать ЛИ-АПГ (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, противоопухолевые препараты классов ингибиторов протеинкиназы, иммунодепрессанты из группы ингибиторов ФНО-α), его лабораторные признаки идентичны таковым при АИГ, а специфические дифференциально-диагностические маркеры отсутствуют. Для ЛИ-АПГ характерен гепатоцеллюлярный тип ЛПП ,повышение уровня сывороточного IgG и выявление аутоантител [67]. Низкие уровни (например, менее 1 : 80 разведения) сывороточных аутоантител неинформативны [115].

- **Рекомендовано** при предполагаемом и установленном ЛПП холестатического и смешанного типа у всех пациентов определить антимитохондриальные антитела (АМА, определение содержания антител к антигенам митохондрий в крови) и антинуклеарные антитела методом нРИФ (АНА, определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК) в крови с определением типа свечения для исключения первичного билиарного холангита [2, 43, 122].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Антитела к митохондриям (АМА, подтип АМА-М2), направленные против ферментов пируватдегидрогеназного комплекса при первичном билиарном холангите (ЦП), обладают высокой диагностической специфичностью [123]. При наличии антител, характерных для первичного билиарного холангита (ЦП) (АМА, анти-gp210 и анти-sp100), при проведении нРИФ выявляются АНА с типами свечения АС-21, -12 и -6 (в соответствии с международной номенклатурой типов свечения) [124].

2.3.2 Дифференциальная лабораторная диагностика при ЛПП

Расчет коэффициента *R* позволяет разработать целенаправленную дифференциальную диагностику ЛПП с другими причинами повреждения печени, протекающими по гепатоцеллюлярному, холестатическому или смешанному типу. Дифференциальный диагноз острого гепатоцеллюлярного повреждения включает острые (прежде всего, вирусные) гепатиты, алкогольную болезнь печени, АИГ, ишемическое повреждение печени, синдром Бадда — Киари и болезнь Вильсона. Необходимо исключить внепеченочные причины повышения показателей.

При холестатическом типе ЛПП диагностический поиск должен быть направлен на исключение причин внепеченочного холестаза (заболевания панкреато-билиарной зоны — желчнокаменная болезнь, опухоли, стриктуры и т. п.), первично-холестатических заболеваний (таких как первичный билиарный холангит). Следует иметь в виду, что острая билиарная обструкция может изначально носить гепатоцеллюлярный характер повреждения, но впоследствии демонстрировать холестатическую картину.

В процессе дифференциальной диагностики следует вначале исключать наиболее частые причины поражения печени (например, при гепатоцеллюлярном типе — вирусные гепатиты и т. п.), а уже затем у отдельных пациентов — более редкие заболевания (например, болезнь Вильсона, наследственный гемохроматоз).

Дифференциально-диагностические исследования 1-й линии, направленные на исключение наиболее распространенных заболеваний печени, которые могут имитировать ЛПП

- **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым ЛПП и преобладающим повышением АСТ над АЛТ определить общую креатинкиназу (анализ крови биохимический общетерапевтический) для исключения мышечного генеза гиперферментемии [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым ЛПП гепатоцеллюлярного или смешанного типа для исключения острого вирусного гепатита А, В, С выполнить определение антител класса М к вирусу гепатита А (anti-HAV IgM), поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к вирусу гепатита С (anti-HCV), а также у отдельных пациентов — определение рибонуклеиновой кислоты (РНК)

гепатита С (методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), качественное исследование) в крови [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Острые вирусные гепатиты могут имитировать ЛПП, чаще гепатоцеллюлярного типа [116, 117]. В недавнем отчете проспективного исследования DILIN острая инфекция вирусом гепатита С маскировалась под ЛПП в 1,5% случаев, что привело к рекомендации исключить острую инфекцию гепатита С у пациентов с подозрением на острое гепатоцеллюлярное ЛПП методом определения РНК HCV в крови [94, 116].

Дифференциально-диагностические исследования 2-й линии, направленные на исключение более редких заболеваний печени, которые могут имитировать ЛПП

- **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым ЛПП для исключения острого гепатита Е рассмотреть определение в крови антител класса М (anti-HEV IgM) и класса G (anti-HEV IgG), а также РНК вируса гепатита Е в кале методом ПЦР при доступности метода для дифференциального диагноза [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Имитатором ЛПП служит острая инфекция вируса гепатита Е, которая все чаще регистрируется в развитых странах. Тестирование на острый гепатит Е следует рассматривать в отдельных случаях: отсутствие явной причины повреждения печени; тип и фенотип ЛПП нетипичен для подозреваемого ЛС; резкое повышение трансаминаз у лиц, проживающих в эндемичных районах или их посещающих, а также у пожилых [118, 119].

- **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым ЛПП исследование уровня церулоплазмина в крови и суточной экскреции меди с мочой (исследование уровня меди в моче) для дифференциального диагноза ЛПП по гепатоцеллюлярному или смешанному типу с нарушением обмена меди (болезнью Вильсона) [120].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым ЛПП рассмотреть исследование насыщения трансферрина железом и уровня ферритина в крови для дифференциальной диагностики ЛПП по гепатоцеллюлярному или смешанному типу с первичным гемохроматозом [2, 43, 57, 113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Снижение уровня сывороточного церулоплазмина — основание для дальнейшего обследования с целью исключения болезни Вильсона: исследование уровня меди в крови и моче, осмотр глаз с помощью щелевой лампы на наличие колец Кайзера — Флейшера, генетическое тестирование гена *ATP7B* [120]. Насыщение трансферрина и уровень ферритина — основные тесты для скрининга гемохроматоза [121].

- **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым ЛПП исследование антител класса M и G к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов (Herpes simplex virus types 1, 2), антител класса M и G к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus), антител класса M и G к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus), антител IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG к вирусу Эпштейна — Барр (virus Epstein-Barr) для дифференциального диагноза ЛПП по гепатоцеллюлярному или смешанному типу с герпетическими инфекциями [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым ЛПП по гепатоцеллюлярному типу проводить скрининг заболеваний щитовидной железы и целиакии для их своевременного выявления во избежание гипердиагностики ЛПП. [2].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Гипо- и гиперфункция щитовидной железы, как и целиакия, могут быть причиной повышения активности трансаминаз и имитировать ЛПП [2]. Скрининг этих заболеваний проводится в соответствии с существующими клиническими рекомендациями (КР).

- **Рекомендовано** рассмотреть исследование уровня аммиака в крови у пациентов, получающих ЛС, при появлении клинических проявлений гипераммониемии для ее диагностики и дифференциальной диагностики с другими состояниями при доступности метода [125–128].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Описано более 70 ЛС, способных вызывать гипераммониемию как следствие развития ЛПП, либо как нарушение метаболических процессов из-за воздействия ЛС: вальпроат-индуцированная гипераммониемия [125, 129], противоопухолевые, противоэпилептические препараты, психолептики, иммунодепрессанты и другие [126]. Клинические признаки гипераммониемии неспецифичны: от потери аппетита и рвоты до измененного психического состояния, судорог и комы [126, 127, 130]. Острая тяжелая

гипераммониемия может привести к фатальной ПЭ, а хроническая вызывает прогрессирующие когнитивные, поведенческие и другие нейропсихиатрические изменения [126]. Уровень аммиака в крови обычно коррелирует с выраженностью клинических проявлений [130], некоторые факторы (гемолиз, задержка разделения образцов или их неправильное хранение) могут привести к его искусственно завышенным результатам определения в крови [131]. Специфических тестов для подтверждения или исключения лекарственного генеза гипераммониемии не существует [127]. В дифференциальном диагнозе гипераммониемии оказывают помощь определение в крови тестов печеночной панели, уровня мочевины, глюкозы, лактата, кетонов, кислотно-основного равновесия [132].

2.4 Инструментальное обследование

Визуализирующие методы исследования органов брюшной полости (ОБП) при подозрении на ЛПП направлены на дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, в первую очередь — с механической желтухой и инфильтративными процессами при холестатическом типе ЛПП.

- **Рекомендовано** всем пациентам с подозрением на ЛПП для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями печени, билиарного тракта и ОБП проводить ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: УЗИ (Ультразвуковое исследование) ОБП является доступным методом скрининга, который позволяет провести первичную оценку, дифференциальную диагностику ЛПП с другими заболеваниями печени и желчных протоков (желчнокаменная болезнь, опухоли, стриктуры протоков и др.), а также исключить осложнения (ПГ и др.) [133].

- **Рекомендовано** всем пациентам с предполагаемым ЛПП холестатического и смешанного типа выполнить магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) для исключения поражения желчевыводящих путей [2, 45, 79, 133].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: МРХПГ - надежный и безопасный метод визуализации билиарного дерева, который позволяет выявить ЛИ-ВСХ, дифференцировать холестатический и смешанный тип ЛПП с другими заболеванием желчевыводящих путей [2, 13, 45]. ЛИ-ВСХ описан при

внутриартериальном введении аналогов пиримидинов (фторпиримидинов) [134], вследствие приема моксифлоксацина**, аторвастатина** и БАД [133]. Выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии ограничивается случаями, когда другие методы визуализации не позволяют установить диагноз, а предполагаемая польза исследования превышает риски нежелательных явлений [13].

- **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым ЛПП холестатического типа проводить эндосонографию панкреатобилиарной зоны (эндоскопическую ультразвуковую сонографию (ЭУС)) для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями при недостаточной информативности МРХПГ [2, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: ЭУС позволяет получить изображения с очень высоким разрешением из-за близости зонда эндоскопа к внутренним структурам и превышает разрешение МРХПГ [135]. ЭУС показана в случаях предполагаемого холестатического ЛПП, при недостаточной информативности МРХПГ и необходимости дальнейшей дифференциальной диагностики с заболеваниями панкреатобилиарной зоны**.**

- **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым ЛПП гепатоцеллюлярного типа рассмотреть выполнение ультразвуковой допплерографии сосудов брюшной полости для выявления поражения сосудов печени и признаков ПГ [2, 45, 136].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Некоторые ЛС могут вызывать поражение сосудов печени. Например, гормональные контрацептивы системного действия могут приводить к внепеченочной обструкции воротной вены и вызывать гиперплазию интимы печеночной артерии, описан некротизирующий васкулит печеночной артерии вследствие приема метамфетамина (токсикант) [137]. В ряде случаев ЛПП необходимо дифференцировать с заболеваниями сосудов печени иной природы. Золотым стандартом диагностики тромбозов сосудов является ангиография, но это инвазивная процедура [138]. Ультразвуковая допплерография доступна, безопасна и неинвазивна, она – метод 1-й линии диагностики сосудистой окклюзии, актуальна в диагностике ПГ, показана для дифференциации ЛПП с синдромом Бадда — Киари и другими заболеваниями сосудов [138]. Более точную визуализацию сосудов позволяет получить компьютерная томография (КТ) ОБП с внутривенным контрастированием.

- **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым ЛПП при подозрении на поражение сосудов печени или новообразование гепатобилиарной зоны рассмотреть выполнение КТ ОБП с внутривенным болюсным контрастированием с целью дифференциальной диагностики [2, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Неинвазивные методы оценки фиброза (лабораторные расчетные методики, эластометрия печени), вероятно, могут быть использованы при хронических ЛПП, однако их данные следует использовать как ориентировочные, поскольку эти методы не валидизированы для применения при ЛПП [14, 45]. Наибольшее количество сведений по использованию неинвазивных методик опубликовано в когорте ревматологических пациентов, длительно принимающих метотрексат** [139, 140]. У них ТЭ печени показала высокую чувствительность и специфичность для исключения продвинутого фиброза [141, 142]. Кроме того, ТЭ актуальна в ведении пациентов с веноокклюзионной болезнью при трансплантации костного мозга [143].

2.4.1 Патологоанатомическое исследование

- **Рекомендовано** рассмотреть выполнение биопсии печени (чрескожной биопсии печени под контролем ультразвукового исследования или биопсии печени при помощи лапароскопии) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала печени пациентам с предполагаемым или установленным ЛПП для диагностики и (или) дифференциальной диагностики, если результаты биопсии могут повлиять на тактику ведения и (или) прогноз пациента, а неинвазивные методы не обеспечили достаточную информацию [2, 13, 45, 144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Гистологическая оценка ткани печени обычно применяется для исключения альтернативной этиологии поражения, реже - для подтверждения диагноза ЛПП или определения его фенотипа [144,145, 146]. К ситуациям, требующим ее, относятся: а) рост лабораторных показателей состояния печени или ухудшение функции печени после отмены подозреваемого ЛС; б) отсутствие положительной динамики лабораторных показателей после отмены подозреваемого ЛС (при гепатоцеллюлярном типе снижение активности АЛТ<50% в течение 30–60 дней, при холестатическом типе снижение активности ЩФ<50% в течение 180 дней, указанные сроки ориентировочны и могут быть изменены в соответствии с клинической ситуацией); в) подозрение на хроническое ЛПП; г) подозрение на развитие ЛПП на фоне уже существующего заболевания печени; е)

дифференциальная диагностика между ЛПП с состояниями, требующими проведения биопсии печени перед назначением лечения: ЛИ-АПГ и истинный АИГ; подозрение на развитие ЛПП у пациента после трансплантации органа для дифференциации с реакцией «трансплантат против хозяина» [2, 13, 45, 109, 111, 146].

2.5.1 Оценка причинно-следственных взаимосвязей при подозрении на ЛПП

Выявление причинно-следственных связей между приемом ЛС, БАД, фитопродуктов является ключевым моментом в диагностике ЛПП и основой решения вопроса об отмене ЛС.

Для доказательства причинно-следственной связи требуется:

- определить временну́ю связь между воздействием ЛС или отменой его приема и изменением показателей состояния печени;
- выявить соответствие клинических и диагностических признаков повреждения печени (фенотип) опубликованным данным о гепатотоксичности подозреваемого ЛС;
- оценить динамику состояния после отмены подозреваемого ЛС или снижения дозы;
- оценить реакцию на повторный прием подозреваемого ЛС в случаях, если его повторно назначили;
- исключить другие заболевания / причины повреждения печени или обострение/рецидив ранее существовавшего заболевания печени [45].

- **Рекомендовано** при отсутствии очевидной взаимосвязи между приемом ЛС и повреждением печени у пациентов для установления причинно-следственной связи использовать шкалу RUCAM (см. приложение Г1) и ее модификации [109, 111, 147–152].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Для решения вопроса о продолжении или отмене лечения разработан ряд шкал[153, 154, 155], среди которых оптимален метод Roussel Uclaf (Roussel Uclaf Causality Assessment Method — RUCAM) под эгидой CIOMS (1989) [109, 111], он же служит как профессиональной, так и юридической защитой в дальнейшем ведении пациента [145]. В 2022 г. предложена модифицированная электронная версия RECAM (Revised Electronic Causality Assessment Method — пересмотренный электронный метод оценки причинности лекарственных поражений печени, https://dilirecam.com), предположительно более воспроизводимая и надежная, чем RUCAM [151]. Системы RUCAM и RECAM не должны использоваться в качестве единственного диагностического инструмента при ЛПП [13]. Их

надежность снижается при одновременном приеме нескольких ЛС или БАД, лечении фитопродуктами или БАД с не до конца установленным составом, в период развития ОПН и или обострения основного заболевания печени. RUCAM не применяется для оценки случаев с тяжелыми или смертельными исходами после прекращения приема подозреваемого ЛС [156–160].

- **Рекомендовано** при подозрении на ЛПП сопоставлять клинико-лабораторные данные пациента с опубликованными сведениями о гепатотоксичности подозреваемого ЛС для выявления причинно-следственной связи (рисунок 1, приложение Б) [14, 42, 161, 162].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Анализ причинно-следственных связей между приемом ЛС и поражением печени, особенно в сложных случаях, требует сопоставления типа и фенотипа поражения с данными литературы, электронных ресурсов, содержащих информацию о зарегистрированных случаях ЛПП и их особенностях, например, LiverTox (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/). В сложных диагностических случаях для подтверждения ЛПП и определения причинно-следственной связи с подозреваемым агентом (ЛС, БАД, фитопродуктом) необходимо рассмотреть возможность получения экспертного мнения, это - золотой стандарт диагностики (таблица 5, приложение А3) [1, 2, 4, 13, 163, 164].

2.5.2 Оценка прогноза при ЛПП

По данным регистра DILIN, ЛПП прямо или косвенно приводят к летальному исходу в 7,6% зарегистрированных случаев, при этом основной причиной смерти является ОПН [20].

Метаанализ, включавший 12 исследований и 4290 пациентов, показал, что при холестатическом и гепатоцеллюлярном типе ЛПП показатели развития ОПН и смерти, связанной с печенью, близки, при этом холестатический тип ЛПП чаще приводит к хронизации [165]. Смерть от ОПН, как правило, наступает в течение 6 мес. от исходного воздействия ЛС [145]. Анализ данных, полученных различными регистрами ЛПП, выявил ряд факторов, предрасполагающих к развитию неблагоприятных исходов: женский пол, этнические особенности, пожилой возраст, фоновые заболевания печени и сопутствующие заболевания [95, 166–168]. Ряд лабораторных параметров (высокий уровень гипербилирубинемии, лейкоцитоз, гипоальбуминемия, тромбоцитопения, коагулопатия) ассоциированы с летальностью при ЛПП [20, 168]. Гистологические особенности также имеют прогностическое значение: показано, что обширный некроз и дуктулярная реакция

были связаны с более высоким риском летального исхода, тогда как наличие эозинофилов в инфильтрате и гранулеме было предиктором спонтанного выздоровления [47].

Идентифицированные факторы риска позволяют прогнозировать развитие тяжелого течения ЛПП. Раннее выявление пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода способствует оптимизации тактики их ведения. Так, пациенты с ЛПП с гепатоцеллюлярным повреждением и желтухой в связи с высоким риском неблагоприятного исхода нуждаются в госпитализации и тщательном лабораторном мониторинге.

- **Рекомендовано** у пациентов с гепатоцеллюлярным типом ЛПП оценить прогноз с помощью закона Хая (или его модификации) для своевременного выявления риска развития ОПН и неблагоприятного исхода [11, 169, 170].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В классическом виде закон Хая [160] состоит из трех положений: ЛС вызывает гепатоцеллюлярное повреждение (повышение активности АЛТ или АСТ в крови >3 ВГН); также повышен общий билирубин в крови >2 ВГН без признаков холестаза (активность ЩФ в крови <2 ВГН); нет другой причины, объясняющей сочетание повышенной активности АЛТ и общего билирубина в крови. Закон Хая валидирован [168, 170, 171], обладает высокими специфичностью и отрицательной прогностической ценностью, но низкой чувствительностью [172]. Закон Хая не применим к пациентам с исходным холестатическим и смешанным типом ЛПП. Разработана его модификация (новый закон Хая): общий билирубин в крови ≥2 ВГН в сочетании nR>5, где nR=(активность АЛТ или АСТ в крови в зависимости от того, что выше/ВГН) ÷ (активность ЩФ в крови /ВГН], который лучше идентифицирует риск смерти в течение 26 нед. [172]. Предложен ряд новых прогностических моделей [172 - 178].

- **Рекомендовано** у пациентов с ЛПП и печеночной недостаточностью определить показатель MELD (или его модификации) для оценки прогноза и выбора тактики лечения (см. приложение А3) [20, 178, 179, 185].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии: У пациентов с ЛПП MELD>19 взаимосвязан с риском смерти в течение 26 недель [20], эффективно прогнозирует летальность в течение года [178]. Важно, что MELD ранжирует пациентов в листе ожидания ТП. В трансплантологии в настоящее время применяются модификации MELD-Na, MELD 3.0, но их диагностическая ценность при ЛПП не изучалась. Исследуются комбинации MELD с отдельными лабораторными показателями [186].

- **Рекомендовано** у пациентов с ЛПП с ОПН, вызванной парацетамолом**, для выбора тактики лечения рассмотреть оценку прогноза с помощью критериев Королевского Колледжа и\или модели прогнозирования выживаемости группы по изучению ОПН (см. приложение А3) [179, 180].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: ОПН определяется как нарушение коагуляции (МНО>1,5) и любой степени психические изменения (ПЭ) у пациента без предшествующего ЦП и с продолжительностью заболевания <26 нед. [181]. Разработан ряд шкал для оценки краткосрочной выживаемости [182-184], наиболее изучены среди них критерии больницы Королевского колледжа (КБКК, King's College Hospital) [182] и модель прогнозирования краткосрочной выживаемости без ТП группы по изучению ОПН [180] (Приложение А3). В решении вопроса об экстренной ТП при парацетамоловой ОПН оценка MELD не должна заменять специфичных шкал [179].

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

3.1 Немедикаментозное лечение

Несмотря на то что отмена подозреваемого ЛС (или БАД, или фитопродукта) представляет собой важнейший этап лечения пациентов с ЛПП [14, 187], всегда необходимо анализировать клинические, лабораторные данные и обстоятельства, связанные с приемом подозреваемого ЛС. Это также поможет избежать необоснованной отмены препарата:

1.При повышении уровня АЛТ<3 раз от ВГН (или среднего значения при исходно повышенном АЛТ), отсутствии других признаков повреждения печени (клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических) целесообразно рассмотреть возможность продолжения терапии [188–190]. [191]. Кроме того, хорошо описан феномен адаптации к ЛС — асимптомное преходящее повышение АЛТ и АСТ на фоне начала приема ЛС, которое носит временный характер и исчезает при продолжении приема [190-192].

2. При повышении уровня АЛТ>3 раз от ВГН (или исходного показателя), вызванного ЛС, в отсутствие других клинических или лабораторных признаков повреждения печени следует отменить ЛС (или модифицировать его дозу, если это допустимо) [188, 193, 194]. Повышение активности АЛТ>3 раз выше ВГН рассматривается как возможный предиктор развития ЛПП, что определяет необходимость отмены ЛС [194, 195]. Исключением

являются отдельные ЛС с высоким риском гепатотоксичности (такие как противоопухолевые препараты), для которых разработаны специфические критерии по допустимым отклонениям показателей состояния печени [196].

- **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым и доказанным ЛПП для предотвращения риска развития неблагоприятного исхода отменить подозреваемое ЛС за исключением случаев, когда оно жизненно необходимо пациенту и ему нет альтернативы [14, 187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Предполагается, что при идиосинкразических ЛПП ранняя отмена подозреваемого ЛС предотвращает прогрессирование поражения печени и более 80% пациентов полностью выздоравливают [13, 94], однако примерно у 10% существует высокий риск неблагоприятного исхода [2].

- **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым и доказанным ЛПП с целью предотвращения риска развития неблагоприятного исхода отменить БАД, фитопродукты [187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** пациентам с предполагаемым и доказанным ЛПП в ситуациях, когда подозреваемое ЛС жизненно необходимо и ему нет альтернативы, для предотвращения риска неблагоприятного исхода при решении вопроса об его отмене следует руководствоваться следующими критериями:

  -повышение активности АЛТ или АСТ в крови >8 ВГН;

  -повышение активности АЛТ или АСТ в крови >5 ВГН более 2 нед.;

  -повышение активности АЛТ или АСТ в крови >3 ВГН и уровня общего билирубина в крови >2 ВГН или МНО>1,5;

  -повышение активности АЛТ или АСТ в крови >3 ВГН в сочетании с клиническими симптомами (слабость, тошнота, рвота, боли или болезненность при пальпации в правом верхнем квадранте живота, лихорадка, сыпь и (или) эозинофилия) [14, 187, 197].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Разработанные в 2009 г. FDA критерии для отмены ЛС в клинических исследованиях в дальнейшем стали использоваться на практике для решения вопроса о продолжении терапии ЛС на фоне ЛПП, если оно необходимо [14, 187]. Для некоторых ЛС с высоким гепатотоксичным потенциалом и отдельных состояний разработаны конкретные рекомендации для решения вопроса о продолжении или отмене лечения, (например, при противоопухолевой терапии) [196, 198].

3.1.1 Немедикаментозное лечение при ЛПП, индуцированных противоопухолевыми препаратами

Чаще всего в онкологической практике встречаются ЛПП с идиосинкразическим или непрямым механизмом, что, как правило, диктует необходимость редукции доз противоопухолевых химиопрепаратов или их полной отмены, в ряде случаев постоянной. Помощь в принятии решений оказывают критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (приложение Г2) и критерии закона Хая [196, 197]. Тем не менее для ряда фармакологических групп противоопухолевых препаратов разработаны отдельные указания, которые представлены ниже.

- **Рекомендовано** пациентам, получающим противоопухолевую терапию, с предполагаемым или доказанным ЛПП для предотвращения развития жизнеугрожающих состояний модифицировать дозу или отменить подозреваемое ЛС, руководствуясь критериями, разработанными для конкретного препарата (при их наличии, см. таблицу 6, приложение А3) [196, 199, 200].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: В полном объеме информация представлена в инструкции по применению каждого препарата или на сайте Государственного реестра лекарственных средств (https://grls.rosminzdrav.ru) [196, 199, 200], а также в КР по каждой группе онкологических заболеваний, представленных в рубрикаторе Министерстве здравоохранения РФ [201].

- **Рекомендовано** пациентам с ЛПП, развившемся вследствие применения противоопухолевых препаратов, относящихся к классу ИКТ, с целью предотвращения риска развития неблагоприятного исхода при модификации дозы или отмене подозреваемого ЛС руководствоваться степенью гепатотоксичности по шкале Национального института рака США (приложение Г2): 1) при степени 2 (G2) временно прекратить лечение до достижения G1;

2) при степени 3–4 (G3–4) перманентно прекратить лечение до достижения G2 [202, 203].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Общепринято, что развитие гепатотоксичности степени G2 требует временной отмены подозреваемого ЛС с его возможным повторным назначением при положительной лабораторной динамике. При гепатотоксичности степени G3–4 повторное назначение подозреваемого ЛС нецелесообразно [204], тем не менее, этот вопрос продолжает изучаться [205]. Принципы лечения гепатотоксичности у пациентов с онкологическими заболеваниями изложены в практических рекомендациях RUSSCO, https://www.rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/2024/.

3.2 Медикаментозная терапия

Применение препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (гепатотропных препаратов) при ЛПП направлено на минимизацию случаев вынужденной отмены жизненно важного подозреваемого ЛС, снижения его дозы и задержки терапии. Не существует универсальных препаратов, которые могли бы эффективно использоваться в лечении любых форм ЛПП [1, 13]. Условно фармакологические средства, используемые при ЛПП, можно разделить на две группы:

1) препарат-специфичные агенты, эффективные при поражении определенным ЛС — ацетилцистеин** (при поражении парацетамолом**), #левокарнитин (при поражении вальпроевой кислотой**);

2) препараты, эффективные в рамках отдельных типов или фенотипов ЛПП — глюкокортикоиды (ГК), гепатотропные препараты (А 05, препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей)

3.2.1 Медикаментозная терапия ЛПП препаратами, оказывающими специфическое воздействие

- **Рекомендовано** назначение ацетилцистеина** парентерально 150 мг/кг в течение 15 мин, далее — 50 мг/кг в течение 4 ч и затем 100 мг/кг в течение 16 ч пациентам с поражением печени, вызванным парацетамолом**, с целью улучшения прогноза [206–208].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Действие ацетилцистеина**: снижение образования активных форм и соединений кислорода [209, 210], уменьшение экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 и -4 и ФНО-α, [211] и активации гуанилатциклазы [212]. При ЛПП, вызванных парацетамолом**, применяют 2 схемы назначения #ацетилцистеина**: 1) внутривенный

21-часовой режим (см.выше); 2) пероральный 72-часовой режим с насыщающей дозой 140 мг/кг, далее — 70 мг/кг каждые 4 ч (до 72 ч), обеспечивающий выживаемость без ТП 40% в сравнении с плацебо — 27% [2, 208, 213]. Внутривенное введение предпочтительно при рвоте, желудочно-кишечных заболеваниях, печеночной недостаточности, беременности [214, 215]. При массивных отравлениях парацетамолом** возможно увеличение дозы ацетилцистеина** до #200 мг/кг в течение 16 ч [213, 216]. Оптимальное начало лечения ацетилцистеином** - не более 24 ч после отравления парацетамолом** (разница в летальности - 28%) [206]. Основные доказательства эффективности #ацетилцистеина для лечения и профилактики ЛПП представлены в таблице 7 (Приложение А3).

- **Рекомендовано** пациентам с ЛПП, вызванным вальпроевой кислотой**, назначение #левокарнитина однократно внутривенно капельно в дозе 100 мг/кг (но не более 6 г) со скоростью инфузии 30 мин с последующим переходом на дозу 15 мг/кг внутривенно капельно каждые 4 ч до стабилизации состояния пациента в целях улучшения прогноза [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5). ***Комментарии:*** Левокарнитин регулирует транспорт и обмен ацетилкоэнзима А, необходимого для пластического и энергетического обмена, детоксикации ксенобиотиков, оказывает антиапоптотическое действие [234]. #Левокарнитин назначают при ЛПП вальпроевой кислотой** на фоне снижения уровня сознания и (или) с гипераммониемией. Продолжительность: до клинического улучшения, уменьшения уровня аммиака в крови (если был повышен изначально), либо появления побочных эффектов #левокарнитина [233, 235]. Результат: увеличение выживаемости на 40%. Парентеральное введение препарата эффективнее перорального [236, 237]. Существуют данные о позитивном влиянии #левокарнитина на гепатотоксичность при терапии пэгаспаргазой** [238, 239].

Основные доказательства эффективности #левокарнитина для лечения и профилактики ЛПП представлены в таблице 7 (Приложение А3).

3.2.2 Медикаментозная терапия отдельных типов или фенотипов ЛПП

*Урсодезоксихолевая кислота** (УДХК**) и спектр ее применения при ЛПП*

УДХК** стимулирует клеточный эффлюкс токсичных липофильных ЖК, способствует их детоксикации, оказывает антихолестатический эффект. Препарат

напрямую нейтрализует активные формы кислорода, индуцирует синтез ацетилцистеина и глутатиона, стимулирует антиоксидантные и противовоспалительные пути транскрипционного фактора NRF2, препятствует активации ядерного фактора каппа-В (NF-κВ), замедляет апоптоз гепатоцитов [242, 243]. Возможность применения #УДХК** при ЛПП рассматривается рядом профессиональных сообществ и систематических обзоров, обычно в дозе 10–15 мг/кг в сутки (в 2–3 приема) перорально продолжительностью до 6–12 мес. и более в отсутствие тяжелой печеночной недостаточности [2, 242, 244, 245]. Не было обнаружено корреляции между повышением доз препарата и терапевтической эффективностью [246, 247]. Влияет как на выраженность холестаза, так и на гепатоцеллюлярный тип поражения [245].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #УДХК** в дозе 10–15 мг/кг/сут пациентам с ЛПП на фоне антибактериальной фармакотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии при отсутствии выраженной печеночной недостаточности [242, 243, 245].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Применение #УДХК** (750–1500 мг/сут) при ЛПП на фоне проведения противотуберкулезной фармакотерапии улучшает профиль печеночных маркеров (АЛТ, ЩФ, ОБил) по сравнению с контролем [248]. В описании случаев холестатических и гепатоцеллюлярных ЛПП и их серий (на фоне лечения амоксициллином + клавулановой кислотой**, азитромицином**, рифампицином**, изониазидом**, пиразинамидом**) применение #УДХК** в дозах 10–40 мг/кг/сут приводило к полному или частичному улучшению клинико-биохимических показателей состояния печени в сроки от 2 до 5 мес. после начала лечения препаратом [242, 247].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #УДХК** пациентам с ЛПП на фоне противоопухолевой или иммунодепрессивной химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов фармакотерапии при отсутствии выраженной печеночной недостаточности [242, 243, 245, 249].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: В описании случаев холестатических и гепатоцеллюлярных ЛПП и их серий (на фоне применения флутамида**, метотрексата**, капматиниба, пембролизумаба**, ниволумаба**, лефлуномида** и др.) применение #УДХК** в дозах 10–

40 мг/кг/сут приводило к полному или частичному улучшению клинико-биохимических показателей состояния печени в сроки от 2 до 5 мес. от начала лечения [242]. В сравнительном РКИ применение #УДХК** в дозе 20 мг/кг/сут на протяжении 8 нед. у пациентов ревматологического профиля с ЛПП на фоне метотрексата** оказало положительное влияние на биохимические показатели состояния печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ОБил) и степень нарушения детоксикационной функции печени (по ^{13}С-метацетиновому дыхательному тесту). Доза 20 мг/кг оказалась более эффективной, чем доза 15 мг/кг/сут [249].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение УДХК** в дозе 10–15 мг/кг/сут пациентам с выраженным зудом на фоне холестатического ЛПП при отсутствии выраженной печеночной недостаточности [2, 242].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: УДХК** в дозах 750–900 мг/сут уменьшала выраженность зуда при ЛПП на фоне антиандрогенов, анаболических стероидов и противомикробных препаратов системного действия в сроки от 10 дней до 1 мес. [250–253]. При резистентном тяжелом холестатическом кожном зуде на фоне ЛПП в качестве препаратов 2-й линии могут быть назначены ГК (1 мг/кг/сут или 40 мг/сут), эффективность которых показана при анализе серий случаев [254]. Основные доказательства эффективности #УДХК** для лечения и профилактики ЛПП представлены в таблице 7 (Приложение А3).

*Адеметионин** и спектр его применения при ЛПП*

Адеметионин** (S-аденозилметионин) является предшественником глутатиона, ингибирует цитохром CYP2E1, подавляет экспрессию ФНО-α, индуцирует продукцию противовоспалительного интерлейкина (IL) 10, обладает антихолестатическим, антиапоптотическим, антифиброгенным эффектом [265, 266]. Способность адеметионина** выступать в качестве антихолестатического агента продемонстрирована в РКИ и рекомендациях некоторых профессиональных ассоциаций [267, 268]. Отечественные исследования свидетельствуют об эффективности препарата также при смешанном фенотипе ЛПП [269].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение адеметионина** пациентам с ЛПП на фоне противоопухолевой или иммуносупрессивной фармакотерапии (метотрексатом**, ГК) для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени, уменьшения гепатогенной слабости и сохранения запланированных протоколов

лечения [267, 269, 270, 273].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Применение адеметионина** при ЛПП вследствие химиотерапии продемонстрировало значимое ($p<0,05$) снижение уровней Обил, АЛТ, АСТ и ГГТ уже к 14-му дню [269] с наиболее выраженным антихолестатическим эффектом. Снижение гепатогенной слабости/утомляемости и антидепрессивный эффекты сохраняются на протяжении нескольких месяцев после завершения курса терапии [272, 273]. При холестатическом типе ЛПП (часто ассоциирован с метотрексатом** и ГК), курс адеметионина** (2 недели парентерально и 4 - перорально) приводил к положительной клинико-лабораторной динамике [274]. При холестатическом, гепатоцеллюлярном или смешанном типах ЛПП, индуцированных противоопухолевыми препаратами, адеметионин** применяется в дозе 800 мг/сут (или 5–12 мг/кг/сут) парентерально в течение 2 нед. с переходом на пероральный прием 800–1600 мг/сут длительностью до 1–6 мес. При холестатическом или смешанном варианте поражения печени возможно комбинированное применение адеметионина** с #УДХК** (15–20 мг/кг/сут) до разрешения холестаза [198, 275].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение адеметионина** пациентам с ЛПП на фоне антибактериальной фармакотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов противомикробного лечения [276].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: При ЛПП на фоне фармакотерапии туберкулеза легких использование адеметионина** по 400 мг/сут парентерально приводило к улучшению антиоксидантого статуса крови [277]. В одноцентровом РКИ у 180 пациентов с туберкулезом легких и ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии (в 83,9% применялись 4 этиотропных препарата основного ряда) назначение аналогичного курса адеметионином** снижало в большей степени маркеры холестаза (ОБил, ГГТ) и в меньшей — цитолиза (АСТ, АЛТ) [276]. Основные доказательства эффективности адеметионина** для лечения и #профилактики ЛПП представлены в таблице 7 (Приложение А3).

Фосфолипиды и спектр их применения при ЛПП

Применение фосфолипидов (фосфатидилхолинов) при ЛПП обосновано их способностью индуцировать эндогенные антиоксиданты (гемоксигеназу-1, супероксиддисмутазу), способствовать уменьшению оксидативного повреждения мембран

гепатоцитов, их органелл и мембраноассоциированных структур, оказывая антиоксидантный и антицитолитический эффект [287, 288]. Обнадеживающим выглядит применение фосфолипидов при проведении противоопухолевой химиотерапии. В ретроспективном исследовании с включением 98 пациентов с раком желудка IV стадии, получавших лечение либо оксалиплатином** (SOX), либо оксалиплатином** и капецитабином** (XELOX) и имевших печеночную недостаточностью до лечения или тяжелое поражение печени после 1–2 циклов химиотерапии, использование фосфолипидов на фоне химиотерапии позволило увеличить 6-месячную выживаемостью без прогрессирования заболевания и выявить значимую корреляцию между лечением фосфолипидами и уровнем контроля заболевания (DCR) (однофакторный анализ, p=0,021; многофакторный анализ, p=0,044) [293].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение фосфолипидов пациентам с ЛПП на фоне антибактериальной химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии [268, 289].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Данные 3-летнего ретроспективного многоцентрового исследования (183 пациента) с парентеральным использованием фосфолипидов (5–10 мл/сут для легких ЛПП, 10–20 мл/сут для серьезных и #30–40 мл/сут при критических) показали, что после лечения 34,97% больных достигли нормального уровня АЛТ, 40,98% — нормального уровня АСТ [289]. Метаанализ 32 РКИ продемонстрировал возможность влияния фосфолипидов на уровень Обил при ЛПП [290]. Преимущественно фосфолипиды применяются при гепатоцеллюлярном типе ЛПП в дозе 250–1000 мг/сут (5–20 мл) парентерально продолжительностью до 7–10 дней с последующим переходом на пероральный прием 1800 мг/сут в 3 приема продолжительностью от 4 до 12 нед. при гепатоцеллюлярном типе ЛПП [14].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение фосфолипидов пациенткам с ЛПП при беременности на фоне гормональной фармакотерапии гестагенными или гестаген-эстрогенными препаратами для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени [291].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Фосфолипиды могут применяться при беременности. Их использование при ЛПП (250 мг/сут (5 мл) парентерально длительностью 7–10 дней с последующим

переходом на пероральный прием 1800 мг/сут в 3 приема продолжительностью 2–3 нед), развившихся в первом триместре беременности на фоне применения гестагенных или гестаген-эстрогенных средств, снижало активность трансаминаз на 58% через 4 нед. терапии, в отличие от 28,2% в группе контроля [291].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты + фосфолипидов** пациентам с ЛПП на фоне противотуберкулезной и противоопухолевой терапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени [460-462].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При ЛПП у пациентов с псориазом, получавших метотрексат**, парентеральное назначение комбинации глицирризиновой кислоты (200 мг/сут) + фосфолипидов (500 мг/сут)** в течение 10 дней с переходом на прием пероральной формы глицирризиновой кислоты (210 мг/сут) + фосфолипидов (390 мг/сут)** до 2 месяцев улучшало лабораторные показатели состояния печени [461]. Эта комбинация при парентеральном введении (1 месяц, 2 раза в неделю) с последующим пероральным приемом приводила к снижению АЛТ при ЛПП на фоне противотуберкулезной химиотерапии (изониазид**, рифампицин**, пиразинамид**, этамбутол**, офлоксацин**, канамицин**) [462]. При ЛПП вследствие лечения у женщин рака молочной железы трастузумабом**, доксорубицином**, паклитакселом**, применение комбинации 2 недели ежедневно и затем 3 раза в неделю с добавлением 750 мг/сут #УДХК** на период терапии обеспечивало нормализацию АЛТ, АСТ, билирубина [460]. Частота нежелательных реакций фиксированных комбинаций глицирризиновой кислоты (Глицирризиновая кислота+Фосфолипиды**, Глицирризиновая кислота+Урсодезоксихолевая кислота) < 10,6% [463]. Основные доказательства эффективности фосфолипидов для лечения ЛПП установленной специфической этиологии представлены в таблице 7 (Приложение А3).

Орнитин и спектр его применения при ЛПП

Орнитин является скорость-лимитирующим интермедиатом орнитинового цикла, непрямым предшественником эндогенных антиоксидантов и полиаминов, необходимых для поддержания структурной целостности клеток и протекания клеточного цикла. Путем превращения в аргинин с последующим высвобождением оксида азота орнитин улучшает печеночную микроциркуляцию [295, 296].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение орнитина пациентам, получающим

противоопухолевую терапию при развитии у них ЛПП со скрытой или явной ПЭ с целью лечения [297–299].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Терапия орнитином (L-орнитин-L-аспартатом, LOLA) в дозе 9 г/сут в течение 8 нед. была эффективна в купировании ПЭ, развившейся в рамках ЛПП у 105 пациенток с раком яичников и раком молочной железы, получавших химиотерапию; в лечении минимальной ПЭ в рамках ЛПП у пациентов с ревматоидным артритом, более 5 лет получавших метотрексат** [297]. При ЛПП с признаками печеночной недостаточности и ПЭ на фоне химиотерапии гемобластозов лечение орнитином приводило к разрешению ПЭ, уменьшению астенического синдрома, снижению значений АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, Обил, протромбинового времени. Препарат вводился однократно внутривенно капельно в дозе 10–20 г/сут в течение 8–14 дней, далее — перорально в дозе 9–18 г/сут на протяжении 2–4 нед. и более [298].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение орнитина пациентам с ЛПП на фоне противоопухолевой химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [300].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: У пациентов с гепатотоксичностью 1–2-й ст. по NCCN (National Comprehensive Cancer Network — Национальная комплексная онкологическая сеть США) применение орнитина (LOLA) в дозе 15 г/сут внутрь в течение 20 дней сопровождалось нормализацией ритма сна, уменьшением астенического синдрома, снижением АЛТ, АСТ, билирубина, ГГТ, ЩФ и приводило к уменьшению числа вынужденных изменений протоколов химиотерапии [300]. В другом исследовании прием орнитина (LOLA) в дозе 15 г/сут в течение 8 нед. привел к улучшению когнитивных функций [301].

- **Рекомендовано** назначение орнитина пациентам с ЛПП на фоне исходного заболевания печени и появлением/усилением скрытой или явной ПЭ для улучшения прогноза согласно КР «Цирроз и фиброз печени» [302].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Путь введения препарата, его доза и продолжительность лечения должны быть выбраны врачом согласно КР «Цирроз и фиброз печени» [302]. Основные доказательства эффективности орнитина для лечения ЛПП установленной специфической этиологии представлены в таблице 7 (Приложение А3).

Фиксированная комбинация инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** и спектр ее применения при ЛПП

Действие препарата в первую очередь направлено на коррекцию митохондриальной дисфункции, являющейся одним из важных патогенетических элементов развития ЛПП. Благодаря тому что препарат представляет собой сбалансированный инфузионный раствор, он оказывает объем-зависимое детоксицирующее действие [308–310].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** (400 мл внутривенно в течение 10 дней) пациентам с ЛПП на фоне противотуберкулезной и антихеликобактерной фармакотерапии, для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии [276, 311, 464].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Фиксированная комбинация инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** эффективна в лечении ЛПП при терапии туберкулеза (нормализация активности АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и билирубина в крови) [279, 312–315] и антихеликобактерной терапии [316]. При ЛПП, вызванных антибактериальными препаратами системного действия и НПВП, применение фиксированной комбинации по 400–800 мл/сут в течение 14 дней позволило нормализовать показатели АЛТ, АСТ, ГГТ, превзойдя контрольную группу на стандартной дезинтоксикационной терапии [317].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** пациентам с ЛПП на фоне противоопухолевой химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [318, 319, 464].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: У онкологических больных фиксированная комбинация инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** снижает выраженность лабораторных параметров, отражающих состояние печени и повышает качество жизни пациентов за счет увеличения показателей социальной и физической активности, психического здоровья [318, 320–322]. Препарат может быть использован парентерально в дозе 400–800 мл/сут внутривенно капельно в течение 4–12 дней у пациентов с

гепатоцеллюлярным, холестатическим или смешанным типом ЛПП с на фоне противоопухолевой химиотерапии [198]. В доклинических исследованиях показано отсутствие его влияния на рост опухолей и аддитивность по отношению к некоторым противоопухолевым препаратам (например, гемцитабину**) [323].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** пациентам с ЛПП на фоне фармакотерапии антипсихотическими препаратами для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антипсихотической терапии [324, 464].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В исследовании с включением 60 пациентов со смешанным типом ЛПП на фоне антипсихотических средств (галоперидол**, трифлуоперазин**), применение фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** (400 мл/сут внутривенно капельно в течение 12 дней) позволило улучшить показатели состояния печени, качество жизни (опросник SF-36) за счет физического функционирования и общего состояния без влияния на эмоциональное и социальное функционирование [324]. Основные доказательства эффективности комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** для лечения и #профилактики ЛПП установленной специфической этиологии представлена в таблице 7 (Приложение А3).

Бициклол и спектр его применения при ЛПП

Бициклол представляет собой синтетическое соединение на основе лигнана схизандрина С, получаемого из лимонника китайского (*Schizandra chinensis (Turcz.) Baill.*). При ЛПП он повышает экспрессию белков, необходимых для осуществления аутофагии (HSPs — белки теплового шока, AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа), а также активности антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических путей транскрипционного фактора NRF2 [331–335].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #бициклола пациентам с ЛПП гепатоцеллюлярного и смешанного типа на фоне противоопухолевой химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [198, 336].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Использование #бициклола перорально в дозе 75–150 мг/сут (в три приема) длительностью 3–6 мес., как показавшее эффективность в лечении ЛПП, индуцированных противоопухолевыми препаратами, одобрено Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) [198].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #бициклола 75 мг/сут перорально пациентам с ЛПП на фоне фармакотерапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами) для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов гиполипидемической терапии [337].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В мультицентровом РКИ была продемонстрирована эффективность и безопасность применения #бициклола при ЛПП, индуцированных приемом статинов (аторвастатин** и симвастатин**). Исследование включало 168 пациентов с повышением АЛТ в пределах 2–5 ВГН, которым #бициклол назначался по 75 мг/сут (в три приема) в течение двух или четырех недель. Снижение АЛТ ($p<0,01$) наблюдалось после как двух- так и четырехнедельной терапии. После четырехнедельного курса лечения нормализация активности АЛТ наблюдалась у 74,68% пациентов [337].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #бициклола пациентам с ЛПП на фоне противотуберкулезной фармакотерапии по 75-150 мг/сут перорально продолжительностью до 8 недель для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии [338–340].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Применение #бициклола у пациентов с остро развившимся ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии позволило снизить уровень АЛТ, особенно в группе, получавшей бóльшую дозу [340, 341]. Препарат эффективен в первую очередь при гепатоцеллюлярном или смешанном типе идиосинкразических ЛПП [338, 342]. При идиосинкразических ЛПП снижение АЛТ более эффективно при дозе #бициклола 150 мг/сут ($p<0,001$) (уже на 1-й неделе), чем при дозе 75 мг/сут (медиана времени до нормализации АЛТ составляет соответственно 29 и 16 дней) [342]. Основные доказательства эффективности #бициклола для лечения и профилактики ЛПП установленной специфической этиологии представлены в таблице 7 (Приложение А3).

Морфолиния тиазотат и спектр его применения при ЛПП

Морфолиния тиазотат выступает в качестве скэвенджера активных форм кислорода

и азота, замедляет расход эндогенных антиоксидантов, ингибирует провоспалительную поляризацию макрофагов и реакции апоптоза [343–345, 350]. Его способность подавлять продукцию нитротирозина и пероксинитрита значима как для повреждений печени, так и сердечно-сосудистой системы [346, 349].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение морфолиния тиазотата пациентам с ЛПП на фоне антибактериальной химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии [346–348].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Морфолиния тиазотат оказался эффективен у пациентов, получавших пролонгированную антибактериальную терапию, снизив активность трансаминаз и уровень Обил ($p<0,05$) [347]. Он способен потенцировать эффект комбинированной гепатотропной терапии и снижать выраженность ЛПП (по показателям АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, Обил) и оксидативного стресса при противотуберкулезном лечении [348]. Препарат в виде морфолиниевой соли тиазотовой кислоты обычно используется в дозе 100 мг/сут (внутривенно) или 100–150 мг/сут (внутримышечно) до 5 дней с последующим переходом на пероральный прием морфолиния тиазотата в дозе 600–800 мг/сут в 3–4 приема до 30 дней при гепатоцеллюлярном и смешанном типе ЛПП [346]. Основные доказательства эффективности морфолиния тиазотата для лечения и #профилактики ЛПП установленной специфической этиологии представлены в таблице 7 (Приложение А3).

Комбинированное применение гепатотропных препаратов (A05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей) при ЛПП

Существуют определенные патогенетические обоснования для совместного использования ряда гепатотропных препаратов (A05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей) в виде как нефиксированных, так и фиксированных комбинаций, позволяющих расширить спектр их гепатотропного действия [312, 352].

При ЛПП со смешанным типом поражения возможно использование двойных комбинаций гепатотропных средств (A 05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей), одно из которых эффективно при гепатоцеллюлярном типе поражения, а второе — при холестатическом. Применение двух препаратов с противовоспалительным действием и с направленностью на гепатоцеллюлярный тип поражения не считается рациональным [45]. При холестатическом или смешанном варианте поражения печени возможно комбинированное применение адеметионина** с УДХК** до разрешения холестаза [198, 262, 353]. При ЛИ-АПГ и поражении печени на

фоне применения ИКТ получены данные об успешности комбинированного использования ГК с УДХК** [354, 355]. Показана возможность применения при ЛПП комбинации фосфолипидов и бициклола [356], ацетилцистеина** с другими препаратами для лечения заболеваний печени [357], УДХК** и токоферола [358], УДХК** и фиксированной комбинации глицирризиновая кислота + фосфолипиды** [461]. Особенности использования фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** рассмотрены выше.

3.2.3 Фармакотерапия некоторых фенотипов ЛПП

Фармакотерапия ЛИ-АПГ

- **Рекомендовано** применение преднизолона** в дозе 0,5–1 мг/кг/сут перорально при ЛИ-АПГ с лечебной целью до нормализации лабораторных показателей состояния печени с последующим снижением дозы и постепенной отменой ГК [14, 90, 359–361].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).
Комментарии: ГК влияют на функцию и взаимодействие иммунных клеток, сигнальные пути провоспалительных цитокинов и апоптоза [362, 363]. Исследования с конкретными рекомендациями по использованию ГК при ЛИ-АИГ отсутствуют [58], за исключением ЛПП, обусловленных моноклональными антителами [1, 198]. Терапия таких ЛПП преднизолоном** приводит к более быстрому уменьшению печеночных ферментов и длительно сохраняющемуся безрецидивному терапевтическому эффекту [364–367]. Применение ГК в течение 6–10 дней может уменьшить повреждение печени и повысить выживаемость пациентов с тяжелой формой ЛПП с гипербилирубинемией [368]. В случае невозможности дифференцировки ЛИ-АПГ от АИГ терапию преднизолоном** проводят до нормализации лабораторных показателей состояния печени (при ЛИ-АПГ курс обычно составляет 1–2 мес.) с последующим длительным наблюдением за пациентом [198, 360, 361]. При тяжелых прогрессирующих ЛПП может рассматриваться иммуносупрессивная терапия [369]. Возможно применение комбинации ГК и УДХК** при лекарственно-индуцированном холестатическом гепатите с признаками гиперчувствительности (эозинофилия, сыпь, лихорадка), позволяющей более быстро снизить уровень билирубина и трансаминаз при тяжелом ЛПП [354]. Имеется ограниченный опыт применения ГК при хроническом ЛПП [370].

Фармакотерапия ЛПП, ассоциированного с применением ИКТ

- **Рекомендовано** применение преднизолона** перорально, либо #метилпреднизолона** (1–1,5 мг/кг/сут) парентерально пациентам с поражением печени на фоне применения ИКТ с целью лечения имуноопосредованной гепатотоксичности до нормализации лабораторных показателей состояния печени с последующим снижением дозы и постепенной отменой ГК (см. рисунок 2, приложение Б) [2, 198, 372, 374, 375].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Пациентам с поражением печени на фоне применения ИКТ показано назначение ГК. Пероральный прием 0,5–1 мг/кг/сут преднизолона** целесообразен при уровне АЛТ в 3–5 ВГН и (или) Обил в 1,5–3 ВГН после отмены подозреваемого ЛС. При повышении АЛТ до 5–20 ВГН и (или) Обил до 3–10 ВГН или признаках печеночной недостаточности назначают перорально преднизолон** в дозе 1–2 мг/кг/сут или внутривенно - #метилпреднизолон** в дозе 1–1,5 мг/кг/сут после отмены подозреваемого ЛС. При положительной биохимической динамике дозу ГК можно снижать через 4 нед. [198, 372, 373]. Средняя длительность терапии составляет 1–3 мес. [2, 371]. Превышать дозу 1,5 мг/кг/сут #метилпреднизолона** нет необходимости из-за отсутствия дополнительного эффекта [374, 375]. Поражения печени на фоне ИКТ иногда спонтанно разрешаются без применения ГК после отмены подозреваемого ЛС [376, 377].

- **Рекомендовано** у пациентов с ЛПП, ассоциированным с применением ИКТ (при стероидрезистентности, или недостаточной эффективности, или непереносимости ГК) с целью лечения назначать #микофенолата мофетил** (500-1000 мг 2 раза/сут), #такролимус** (1,5 мг 2 раза/сут), #азатиоприн** (1–2 мг/кг/сут), #иммуноглобулин антитимоцитарный** (1,5 мг/кг/сут) или плазмаферез (ПФ) [198, 372, 378–382, 465].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: При холестатическом типе поражения печени на фоне назначения ИКТ и резистентности к ГК применение УДХК** позволяло добиться улучшения у 81,5% пациентов (средние показатели: доза препарата — 10,3 мг/кг, срок лечения — 182,5 сут, время до улучшения — 39,3 сут) [383]. Ключевые принципы лечения гепатотоксичности у пациентов с онкологическими заболеваниями изложены в практических рекомендациях RUSSCO, обновляющихся ежегодно и доступных на сайте https://www.rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/2024/.

Фармакотерапия синдрома гиперчувствительности с вовлечением печени (DRESS-синдром)

- **Рекомендовано** применение #преднизолона** в дозе 1 мг/кг/сут перорально до

нормализации лабораторных показателей состояния печени и клинического улучшения с последующим постепенным снижением дозы и отменой в течение 6–8 нед. пациентам с синдромом гиперчувствительности и вовлечением печени (DRESS-синдромом) с целью лечения иммуноопосредованной гепатотоксичности [2, 384, 385, 388, 389].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Применение #преднизолона** при DRESS-синдроме приводит к быстрому разрешению сыпи, исчезновению лихорадки и уменьшению дисфункции печени. Общая продолжительность фармакотерапии препаратом достигает 2–3 мес., но у некоторых пациентов с высоким риском аутоиммунных осложнений (диффузные заболевания соединительной ткани, воспалительные заболевания кишечника и т. п.) может составлять до года и более [384, 386, 387]. Рассматривается возможность проведения пульс-терапии #метилпреднизолоном** в дозе 5–20 мг/кг в течение 3-х дней с последующим медленным снижением дозы, однако вопрос о безопасности такого лечения вследствие парадоксально увеличения риска развития аутоиммунизации остается открытым [384].

- **Рекомендовано** у пациентов с синдромом гиперчувствительности и вовлечением печени (DRESS-синдромом) с целью лечения иммуноопосредованной гепатотоксичности (при стероидорезистентности, рецидиве или невозможности использования целевых доз ГК) назначать стероидсберегающую терапию: #циклоспорин** (200 мг/сут в два приема 5 дней), или #микофенолата мофетил** (500 мг 2 р/сут), или #ритуксимаб** (1400 мг/нед в течение 1 мес), или #циклофосфамид** (внутривенно 750 мг/м^2 с переходом через 11 дней на дозу 100 мг/сут перорально в течение 6 мес)) и рассмотреть использование ПФ с целью лечения [384, 390, 466].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Фармакотерапия ЛИ-ВСХ

Основные мероприятия фармакотерапии ЛИ-ВСХ включают использование ГК (см. раздел «Фармакотерапия гепатита, ассоциированного с применением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа»). Однако, у пациентов с ЛИ-ВСХ или холестазом может формироваться стероидорезистентность [391–393]. В таком случае использование УДХК** (600 мг/сут) в комбинации с фибратом может оказать дополнительное положительное действие на улучшение печеночных показателей [355].

Фармакотерапия СИЖП (хронического холестаза)

Фармакотерапия СИЖП не разработана, однако имеются отдельные свидетельства эффективности применения #УДХК** для коррекции дислипидемии при этом синдроме в дозах от 750 мг/сут до 30 мг/кг/сут при длительности лечения до 9 нед. [81, 394, 395].

Фармакотерапия синдрома синусоидальной обструкции / веноокклюзионнной болезни печени

Синдром синусоидальной обструкции / веноокклюзионнная болезнь печени (SOS/VOD) является серьезным осложнением после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также воздействия пирролизидиновых алкалоидов или некоторых противоопухолевых препаратов (оксалиплатин**, гемтузумаб озогамицин, ИКТ и др.). Перспективным представляется применение в первичной профилактике SOS/VOD #УДХК** (12 мг/кг/сут или 600 мг/сут в течение 30–90 дней), которое ассоциировано с уменьшением частоты развития этого патологического синдрома (OR=0,38, 95% ДИ 0,14–1,06, SUCRA=0,720) и некоторых антитромботических средств [396, 397].

Фармакотерапия ОПН

При ЛИ-ОПН специфической этиологии (например, вызванной передозировкой парацетамола** или применением вальпроевой кислоты**) необходимо максимально быстрое удаление токсиканта из организма и проведение специфической антидотной терапии для улучшения прогноза [1, 2, 398].

В первые 4 ч после интоксикации парацетамолом** может быть использован кишечный адсорбент для предотвращения дальнейшего всасывания токсиканта [399]. Применение у таких пациентов на ранней стадии ацетилцистеина** может предотвращать прогрессирование ПЭ (см. раздел «Ацетилцистеин**») [1, 2] и 70% больных могут избежать необходимости ТП [400]. Особенности использования #левокарнитина при вальпроат-индуцированной ОПН описаны в разделе «Левокарнитин».

Основным подходом к лечению ЛИ-ОПН неспецифической этиологии является использование экстракорпоральных методов детоксикации (ЭМД) до восстановления функции печени [1] (см. раздел 3.3 «Иное лечение»). Хотя этот метод лечения не влияет на выживаемость у таких пациентов, он позволяет довести их до ТП, позволяющей сохранить жизни примерно 80% реципиентам трансплантата в течение года [399]. Только поддерживающая терапия без ТП эффективна лишь у 10–30% пациентов с ЛИ-ОПН неспецифической этиологии [400].

В качестве средств поддерживающей терапии при непарацетамоловых поражениях печени возможно и обсуждается использование #ацетилцистеина** [217, 218]. Применение препарата в виде трехдневного курса у таких пациентов с ЛИ-ОПН и нетяжелой (I–II

стадий) ПЭ в начальной нагрузочной дозе 150 мг/кг/ч в течение 1 ч с переходом на дозу 12,5 мг/кг/ч в течение 4 ч и последующей непрерывной инфузией в дозе 6,25 мг/кг в течение 67 ч позволило повысить выживаемость без трансплантации до 52%, в то время как в группе плацебо этот показатель составил только 30% (p=0,04) [219, 220].

Лечение #ацетилцистеином** значительно улучшает выживаемость пациентов без ТП (55,1% против 28,1%) не влияя на общую выживаемость, а также обеспечивает более короткий срок пребывания в стационаре (SMD=–1,62; p<0,001) [401]. Однако, при поражении противотуберкулезными препаратами препарат хотя и сокращает значительно продолжительность пребывания в стационаре, не влияет на летальность [402].

Рутинное применение ГК при идиосинкразических ЛПП нежелательно [1], однако они могут быть полезны пациентам с тяжелым ЛПП, которые не отвечают на традиционное лечение [403].

3.3 Хирургическое лечение

Трансплантация печени

- **Рекомендовано** рассмотреть выполнение ТП пациентам с ЛПП и выраженной печеночной недостаточностью для предотвращения летального исхода [14, 145, 404–406].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: ЛПП являются основной причиной ОПН, что, по данным литературы в 18% случаев требует ТП [181, 407–410, 412]. Обычно она выполняется при неэффективности консервативных мероприятий [14, 411, 412], а также в некоторых случаях ЛПП с фенотипом СИЖП, прогрессирующей ПГ [2, 14, 20, 413]. При развитии острого тяжелого ЛПП тактика ведения пациента должна обсуждаться совместно с центром ТП [414]. Выживаемость трансплантата и пациента после ТП при ОПН на фоне ЛПП ниже по сравнению с ТП, выполняемой по другим причинам [415–418]. Пациенты с ОПН получают статус 1 для выполнения ТП (таблица 9, приложение А3).

- **Рекомендовано** пациентам с ЛПП и развитием ОПН определить показатель MELD (или его модификации) для оценки потребности в ТП [20, 185].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Модель терминальной стадии заболевания печени (MELD) — наиболее распространенная прогностическая оценка 90-дневной выживаемости пациентов с прогрессирующим заболеванием печени. В приложении А3 представлены формулы расчета

показателей. В настоящее время показано, что MELD эффективно прогнозирует летальность в течение года и потребность в ТП при ЛПП [20, 178].

3.4 Иное лечение

ЭМД используются в лечении пациентов с печеночной недостаточностью, но показания к ним при ЛПП не стандартизированы. К возможным механизмам действия ЭМД при ЛПП относятся удаление экзо- и эндогенных токсикантов, модуляция иммунного ответа, замещение дефицитарных факторов [427]. К основным ситуациям, когда ЭМД рассматриваются при ЛПП, относятся тяжелое, прогрессирующее или фульминантное поражение печени, отсутствие ответа на стандартную терапию [330, 428], иммуноопосредованное повреждение печени [320], перед ТП [427]. В случае тяжелого (в том числе иммуноопосредованного) поражения печени ЭМД могут остановить прогрессирование поражения печени и предотвратить нарастание ОПН и неблагоприятный исход [382, 419]. По некоторым данным, ЭМД более эффективны, если они начаты на ранних стадиях поражения печени, до развития необратимых изменений, и выступают в качестве терапии спасения при тяжелых повреждениях печени [424]. Перед ТП ЭМД используются в качестве методики bridge (моста), которая позволяет “выиграть” время, стабилизировать состояние пациента и улучшить его прогноз в период до проведения операции [421].

В настоящее время наибольший опыт применения накоплен по ПФ (plasma Exchange, PLEX). В некоторых исследованиях использование ПФ ассоциировалось с улучшением выживаемости пациентов с тяжелыми формами ЛПП, улучшением клинических и лабораторных показателей [281, 420]. Систематический обзор показал, что ПФ у пациентов с ОПН улучшает выживаемость без ТП в течение 30 и 90 дней [422]. ПФ может рассматриваться как один из потенциальных способов лечения и должен проводиться при ЛПП в сочетании с другими вариантами лечения. Необходимо учитывать, что ПФ сопряжен с достаточно серьезными рисками: инфекции, кровотечения, тромбозы, аллергические реакции и электролитные нарушения.

Другими вариантами ЭМД, применявшимися при ОПН, в том числе вследствие ЛПП, являются гемодиализ, гемодиафильтрация (ГДФ), селективная плазмофильтрация, плазмодиафильтрация, селективная абсорбция билирубина в плазме, альбуминовый диализ с использованием молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)) или метод сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (fractionated plasma separation and adsorption system, FPSA или Prometheus) [429]. Эффективность некоторых из них показана преимущественно в сериях

случаев ОПН вследствие ЛПП, в том числе при сочетании с острым повреждением почек и тяжелым холестатическим поражением печени [429, 430]. Есть данные по эффективности метода альбуминового диализа (напр, MARS, Prometheus) у пациентов с ЛПП, особенно при холестатическом типе [430–434]. [430–434].

- **Рекомендовано** рассмотреть проведение ЭМД (ПФ и др.) у пациентов с ЛПП с печеночной недостаточностью, холестатическим типом ЛПП с выраженной клинической симптоматикой с целью улучшения клинических и лабораторных показателей, повышения выживаемости пациентов, остановки прогрессирования поражения печени, предотвращения нарастания ОПН и неблагоприятного исхода [286, 382, 419–427]. Решение о проведении ЭМД принимается в индивидуальном порядке, а выбор метода детоксикации зависит от параметров состояния пациента и доступности в медицинском учреждении [427].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: ЭМД должны проводиться только квалифицированным медицинским персоналом в специально оборудованном отделении.

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

Конкретных мер медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения для пациентов с ЛПП не разработано.

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

Эффективная профилактика ЛПП представляет собой системную программу, которая требует научно обоснованного контроля потенциально гепатотоксичных препаратов со стороны регулирующих органов (приостановка продажи или прямой отзыв, пересмотр инструкций по применению препаратов, ограничение использования), создания управления рисками со стороны фармацевтических компаний (фармаконадзор, разработка надлежащих стратегий надзора и управления рисками, активные исследования, пересмотр инструкций по применению препаратов и передача информации о рисках), управления

рисками ЛПП в клинической практике со стороны специалистов (регулярный мониторинг во время лечения, раннее выявление ЛПП, правильная диагностика, решение о прекращении приема или снижении дозы препарата), а также просвещения общественности по вопросам безопасности ЛС и их рационального использования.

Важным для профилактики ЛПП является соблюдение условий назначения ЛС: строгое соблюдение инструкций к препарату (показаний и противопоказаний) и учет лекарственных взаимодействий, в том числе при одновременном применении БАД и фитопродуктов [145, 404, 435].

5.1.1 Первичная профилактика ЛПП

- **Рекомендовано** для первичной профилактики ЛПП до назначения потенциально гепатотоксичных ЛС оценить у пациента лекарственный анамнез и наличие факторов риска развития ЛПП [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Основные факторы риска развития ЛПП при приеме отдельных препаратов описаны в таблице 4 (приложение А3), а также в ряде случаев указываются в инструкции по применению ЛС. Для получения информации по гепатотоксичности ЛС и факторах риска врачам следует активно использовать ресурсы интерактивных веб-сайтов, таких как LiverTox [145, 404].

- **Рекомендовано** для профилактики и своевременного выявления ЛПП у пациентов проводить регулярный клинико-лабораторный мониторинг во время приема ЛС с высоким риском гепатотоксичности [45, 90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Сроки контроля клинических и лабораторных показателей определяются видом ЛС, инструкцией по его применению, исходным состоянием пациента и имеющимися у него факторами риска развития ЛПП, а также КР по нозологиям, по которым назначено ЛС. При приеме большинства ЛС, обладающих нежелательными реакциями в виде гепатотоксичности (указанным в инструкции к препарату), обычно следует контролировать уровень биохимических показателей состояния печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин) в сыворотке крови с интервалом 4–6 нед., особенно в течение первых 6 мес. лечения ЛС [145, 436].

- **Рекомендовано** при назначении потенциально гепатотоксичных ЛС проводить беседу с пациентом о необходимости незамедлительно сообщать врачу о появлении

новых симптомов и (или) нарастании выраженности симптомов (таких как слабость, желтуха, боль/дискомфорт в животе, тошнота/рвота, зуд или потемнение мочи) с целью своевременного выявления ЛПП [13, 437, 438].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендовано** до назначения потенциально гепатотоксичных ЛС у пациентов с фоновым заболеванием печени оценить его выраженность, возможный риск развития ЛПП и определить исходный уровень лабораторных показателей состояния печени (биохимический анализ крови общетерапевтический, АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин) с целью первичной профилактики ЛПП, его своевременной диагностики и профилактики неблагоприятных исходов [13, 94, 437–439].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендовано** перед назначением потенциально гепатотоксичных ЛС пациентам с фоновыми хроническими заболеваниями печени и нарушением ее функции с целью профилактики развития ЛПП и их неблагоприятных исходов: а) проводить оценку пользы/риска терапии; б) принимать решение о применении ЛС в индивидуальном порядке, основываясь на соотношении риска и пользы терапии; в) разрабатывать индивидуальный план профилактического мониторинга состояния печени во время проводимой терапии [13, 404].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендовано** для первичной профилактики ЛПП предупреждать пациентов о необходимости сообщать лечащему врачу о приеме БАД и фитопродуктов и предоставлять пациентам информацию о том, что пищевые добавки и фитопродукты могут быть причиной ЛПП [13, 90, 404, 440].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

5.1.2 Вторичная профилактика ЛПП

- **Рекомендовано** врачу при диагностировании ЛПП сделать запись в медицинской документации (истории болезни, амбулаторной медицинской карте) с указанием подозреваемого или причинного ЛС (БАД, фитопродукта) с описанием побочной реакции и выдать медицинский документ пациенту для минимизации риска повторения ЛПП [14, 90, 404, 436].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При нежелательных реакциях на ЛС в обязательном порядке следует сделать соответствующую запись в истории болезни с указанием подозреваемого или причинного ЛС и выдать пациенту медицинскую документацию с описанием побочной реакции и этиологического фактора. При выявлении ЛПП и установлении его причины следует информировать Росздравнадзор путем заполнения специальной формы «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства», доступной на сайте Росздравнадзора: https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/monitpringlp. Заполненные формы следует направлять по адресу: pharm@roszravnadzor.ru.

- **Рекомендовано** для вторичной профилактики ЛПП информировать перенесшего данное состояние пациента о необходимости сообщать об этом медицинскому персоналу при оказании ему медицинской помощи и предъявлять соответствующий документ, а также не допускать самостоятельного повторного приема (без назначения врача) причинного ЛС (БАД, фитопродукта) и избегать других ЛС (БАД, фитопродуктов) той же фармакологической группы для минимизации риска повторения ЛПП [14, 90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Не рекомендовано** повторно назначать ЛС, которые ранее вызвали у пациента ЛПП, за исключением случаев, если ЛС жизненно необходимо и ему нет адекватной альтернативы для вторичной профилактики ЛПП [13, 14, 90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Решение о повторном назначении ЛС, которое ранее вызывало ЛПП, должно приниматься в тех случаях, когда польза от его использования превышает потенциальный риск развития тяжелого ЛПП для больного в рамках врачебного консилиума или врачебной комиссии.

5.2 Наблюдение

- **Рекомендовано** всем пациентам с ЛПП выполнять диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога, а при его отсутствии — диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-терапевта или врача общей практики (семейного врача) для динамического обследования и определения длительности последующего наблюдения [20, 58, 145, 178, 441– 443].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: По тактике диспансерного наблюдения пациенты с ЛПП могут быть разделены на три группы: (1) пациенты с острым и персистирующим ЛПП должны находиться под наблюдением до полного выздоровления (или достижения другого клинического исхода) [20, 169, 178, 441, 442]. Чаще всего острое ЛПП после прекращения приема подозреваемого ЛС разрешается в течение 6 месяцев с хорошим прогнозом, но у отдельных пациентов может развиться печеночная недостаточность или необратимые изменения. Пациенты с холестатическим типом ЛПП имеют более высокий риск развития хронического поражения печени [20, 169, 178, 441, 442]; (2) пациенты с ЛИ-АПГ после его разрешения должны наблюдаться в течение трех лет с определением активности АЛТ 1 раз в 6 месяцев для исключения истинного АИГ [58, 64, 360, 369]. Основное отличие ЛИ-АПГ от истинного АИГ – разрешение ЛПП после отмены подозреваемого ЛС (с коротким курсом ГК или без него) и отсутствие рецидивов [360]; (3) пациенты с хроническим ЛПП должны наблюдаться в зависимости от фенотипа ЛПП, наличия осложнений, объем обследования определяется в индивидуальном порядке [145, 443, 444].

5.3 Медикаментозная профилактика ЛПП

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #адеметионина** 400 мг внутривенно в течение 60 дней пациентам, получающим циклоспорин**, для профилактики развития ЛПП [445].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании было установлено, что #адеметионин** в дозе 400 мг 1 раз/сут внутривенно в течение 60 дней совместно с базисной терапией псориаза (циклоспорином**) достоверно предотвращал повышение уровня трансаминаз, ЩФ, билирубина ($p<0,05$) [445].

- **Рекомендовано** пациентам, получающим противоопухолевую терапию, рассмотреть назначение #адеметионина** перорально в дозе 800 мг/сут в два приема на протяжении курса лечения, для профилактики развития ЛПП и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [284, 285].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: В ретроспективном исследовании эффективности #адеметионина** в профилактике гепатотоксичности у 105 пациентов с колоректальным раком, получавших адъювантную терапию FOLFOX (фторурацил** + кальция фолинат** + оксалиплатин**), изменение или отмена протокола химиотерапии в группе, получавшей #адеметионин** отмечалась в 14% случаев, в отличие от контрольной группы, где они составили 71% [284]. Близкие результаты были получены в исследовании 78 пациентов с метастатическим

колоректальным раком, получавших химиотерапию по схеме XELOX (оксалиплатин** + капецитабин** + бевацизумаб**) [285].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение фиксированной комбинации #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** (внутривенно ежедневно 5 дней по 400 мл/сут) пациентам, получающим противоопухолевую терапию, для профилактики развития ЛПП и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [198, 319].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В проспективном контролируемом открытом РКИ, включившем 66 пациенток с раком яичников, которые получали ПХТ с использованием цисплатина**, карбоплатина**, включение в сопроводительную терапию фиксированной комбинации #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** обеспечивало отсутствие роста показателей АЛТ, АСТ, ЩФ [319]. В исследовании со 145 пациентами с колоректальным раком, получавшими схемы FOLFOX и FOLFIRI (иринотекан** + кальция фолинат** + фторурацил**), применение этой фиксированной комбинации обеспечило снижение гепатотоксичности проводимой ПХТ [318]. Согласно рекомендациям RUSSCO, для профилактики ЛПП показано назначение фиксированной комбинации #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** в дозе 400 мл внутривенно капельно 1 раз/сут не менее 4 дней после каждого курса ПХТ для профилактики гепатотоксических реакций [198].

- **Рекомендовано** рассмотреть пероральный прием #ацетилцистеина** (600 мг 2 раза в день) или парентеральное назначение #адеметионина (400 мг/сут парентерально, 10 дней) ** или фиксированной комбинации #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты (400 мл/сут парентерально, 10 дней)** или #морфолиния тиазотата (600 мг/сут до 1 мес.) пациентам, получающим противотуберкулезную терапию одновременно с ее стартом, для профилактики развития ЛПП [228, 348, 446–448].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательства 3).

Комментарии: В РКИ у больных туберкулезом, которым назначался #ацетилцистеин**, не было зафиксировано гепатотоксичности (в сравнении с 37,5% в группе контроля) [228]. В другом исследовании на его фоне ЛПП развивались позже и лабораторные показатели после отмены противотуберкулезных препаратов нормализовались быстрее [448]. По

данным метаанализа назначение #ацетилцистеина** значительно снижает частоту возникновения противотуберкулезных ЛПП (ОР= 0,09) по сравнению с плацебо [447].

В РКИ инфузионная терапия #адеметионином** и фиксированной комбинацией #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** при проведении противотуберкулезной терапии уменьшала лабораторные показатели состояния печени по сравнению с контрольной группой к 11-му дню лечения [446].

Назначение #морфолиния тиазотата одновременно с проведением противотуберкулезной терапии больным с туберкулезом легких позволило предотвратить ЛПП у 56,3%. Кроме того, отсутствовали тяжелые ЛПП и было доказано положительное влияние препарата на выраженность оксидативного стресса и системного воспаления [348].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #бициклола в дозе 25 мг 3 раза в день в течение курса ПХТ пациентам старше 60 лет, получающим противоопухолевую терапию, для профилактики развития ЛПП [336, 449].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В рандомизированное исследование были включены 300 пациентов в возрасте старше 60 лет, получавших противоопухолевую терапию. Основная группа профилактически принимала #бициклол в дозе 25 мг 3 раза в день в течение курса ПХТ, контрольная группа не получала никаких препаратов для профилактики ЛПП. Установлено, что профилактическое назначение #бициклола позволило уменьшить число пациентов с ЛПП до 17,1% относительно 47,1% в группе контроля. Пропорция тяжелых ЛПП была значимо реже в группе профилактического назначения #бициклола в сравнении с группой контроля (0,7% и 12,4% пациентов соответственно). Оценка влияния препарата на предотвращение ЛПП в зависимости от конкретных схем ПХТ не проводилась [336].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #бициклола по 75 мг/сут в течение 12 нед. совместно с базисной терапией сразу после оперативного вмешательства пациентам после трансплантации почки для профилактики развития ЛПП [450].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Эффективность #бициклола в профилактике ЛПП вследствие иммуносупрессивной терапии по поводу трансплантации солидных органов продемонстрирована в ретроспективном когортном исследовании. Пациенты после трансплантации почки получали две схемы: микофенолата мофетил** + циклоспорин** + преднизолон** или микофенолата мофетил** + такролимус** + преднизолон**. Детальный анализ вклада каждого препарата в развитие ЛПП не проводился. Было включено 745 случаев, при этом 456 пациентов дополнительно принимали #бициклол по 75 мг/сут в

течение 12 нед. сразу после оперативного вмешательства. Частота развития ЛПП в ранний послеоперационный период была значительно ниже в группе #бициклола (4,82% в сравнении с 20,76% в группе контроля, p=0,001) [450].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #УДХК** в дозе 375 мг/сут для профилактики ЛПП у лиц, получающих флутамид** [451].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: В ретроспективном исследовании была оценена возможность профилактического применения #УДХК** в дозе 375 мг/сут у 181 пациента с раком предстательной железы, получавшего флутамид**. На фоне приема #УДХК** отмечалось более редкое повышение уровня АЛТ, при этом тяжелое поражение печени было зарегистрировано только в группе, не получавшей препарат [451].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #УДХК** в дозе 10 мг/кг до 7 мес. для профилактики ЛПП у лиц с акне, получающих изотретиноин и гормональные контрацептивы системного действия (комбинированные оральные контрацептивы) [263].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В РКИ у женщин с акне тяжелой степени (60 пациенток) применение #УДХК** в дозе 10 мг/кг в течение 7 мес. на фоне изотретиноина и гормональных контрацептивов системного действия позволило снизить частоту повышения АЛТ и АСТ (5,3% против 63,6% в группе контроля), улучшило переносимость фармакотерапии и предотвратило отказы от лечения (в группе контроля 13,6%) [263].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение УДХК** пациентам с фоновыми заболеваниями печени, получающим лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы для профилактики ЛПП и усиления гиполипидемического эффекта [452].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В мультицентровом сравнительном исследовании РАКУРС (262 пациента) при профилактическом назначении УДХК** одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы не отмечалось повышения сывороточных трансаминаз, наблюдалось усиление гиполипидемического эффекта [452, 453]. Заболевания печени, включая компенсированный ЦП, не являются ограничением для назначения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [454].

- **Рекомендовано** назначение фолиевой кислоты** пациентам, получающим терапию метотрексатом**, для профилактики нежелательных реакций, в том числе ЛПП [455, 456].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии: Ряд побочных эффектов, в том числе гепатотоксичность, при терапии метотрексатом** обусловлены дефицитом фолиевой кислоты. По данным метаанализа РКИ, фолиевая кислота** предотвращает повышение уровня сывороточных трансаминаз, вызванных метотрексатом**, с относительным снижением риска на 76,9% (абсолютным — на 16%), а также снижают частоту отказа пациентов от приема метотрексата** по любой причине (относительное снижение риска на 60,8% (абсолютное — на 15,2%) [456]. Фолиевая кислота назначается в дозе 5 мг в неделю в другой день после приема метотрексата**.

6. Организация оказания медицинской помощи

В действующем Федеральном законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 (с последующими изменениями и дополнениями) указано, что «лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников… и их защиты от применения таких лекарственных препаратов». Субъекты обращения ЛС обязаны сообщать в установленном порядке «о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах» (ст. 64. Фармаконадзор) [457].

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается [458]:

1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

2) в соответствии с порядками оказания помощи по профилю «гастроэнтерология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями [459];

3) на основе настоящих КР;

4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Амбулаторный этап для ведения пациентов с легкой степенью тяжести ЛПП, не имеющих факторов риска неблагоприятного прогноза; пациентов с разрешающимися ЛПП, с хроническим ЛПП.

Стационарный этап: для ведения пациентов со средней и тяжелой степенью ЛПП, с ОПН.

Показания для госпитализации

6.1 Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

— ЛПП средней и тяжелой степени (в том числе случаи, соответствующие закону Хая, с признаками ОПН).

6.2 Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

— необходимость проведения диагностических мероприятий, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, чрескожной биопсии печени под контролем ультразвукового исследования или биопсии печени при помощи лапароскопии);

— необходимость проведения дифференциально-диагностических мероприятий для исключения других причин поражения печени, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, чрескожной биопсии печени под контролем ультразвукового исследования или биопсии печени при помощи лапароскопии);

— сочетание ЛПП с другими состояниями, осложняющими его течение, требующими мультидисциплинарного ведения пациента и (или) круглосуточного наблюдения.

При плановой госпитализации, показанием к которой является выполнение хирургических диагностических или лечебных мероприятий (например, выполнение чрескожной биопсии печени под контролем ультразвукового исследования или биопсии печени при помощи лапароскопии), госпитализация выполняется в стационар хирургического профиля.

6.3 Показания к выписке пациента из медицинской организации:

— устойчивое снижение клинико-лабораторных признаков заболевания;

— компенсация развившихся осложнений, если они наблюдались ранее;

— отсутствие тяжелых нежелательных реакций скорректированного курса проводимой терапии;

— возможность перорального приема ЛС и отсутствие необходимости их парентерального применения на регулярной основе.

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 (да/нет)
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога или врача-терапевта первичный	Да/нет
2	Выполнена оценка лекарственного анамнеза пациента	Да/нет
3	Выполнен общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический (с определением активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, исследованием уровня общего билирубина, связанного (конъюгированного) билирубина, свободного (неконъюгированного) билирубина, альбумина, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение международного нормализованного отношения (МНО)	Да/нет
4	Выполнено определение лабораторного типа лекарственного повреждения печени с расчетом показателя R	Да/нет
5	Выполнена оценка соответствия критериям ЛПП	Да/нет
6	Выполнена отмена подозреваемого ЛС, фитопродукта, БАД за исключением случаев, когда ЛС жизненно необходимо и ему нет адекватной альтернативы (при наличии показаний, отсутствии противопоказаний)	Да/нет
7	Выполнено лечение ацетилцистеином** (пациентам с лекарственным поражением печени, вызванным парацетамолом**)	Да/нет
8	Выполнено лечение #левокарнитином (пациентам с лекарственным поражением печени, вызванным вальпроевой кислотой**)	Да/нет
9	Выполнено лечение преднизолоном** (пациентам с лекарственно-индуцированным аутоиммуноподобным гепатитом)	Да/нет

10	Выполнено назначение диспансерного приема (осмотра, консультации) врача-гастроэнтеролога или врача общей практики (семейного врача) или врача-терапевта	Да/нет

Список литературы

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019;70(6):1222–1261. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014.
2. Fontana R.J., Liou I., Reuben A., Suzuki A., Fiel M.I., Lee W., Navarro V. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. Hepatology. 2023;77(3):1036–1065. https://doi.org/10.1002/hep.32689.
3. Chen M., Suzuki A., Borlak J., Andrade R.J., Lucena M.I. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. J Hepatol. 2015;63(2):503–514. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.016.
4. Drug-Induced Liver Injury (DILI): Current Status and Future Directions for Drug Development and the Post-Market Setting, 2020. 160 p. https://doi.org/10.56759/ojsg8296.
5. Hoofnagle J.H., Björnsson E.S. Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes. N Engl J Med. 2019;381(3):264–273. https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149.
6. Li M., Wang Y., Lv T.T., Liu J.M., Kong Y.Y., Jia J.D., Zhao X.Y. Mapping the incidence of drug-induced liver injury: A systematic review and meta-analysis. J Dig Dis. 2023;24(5):332–339. https://doi.org/10.1111/1751-2980.13205.
7. Lucena M.I., Sanabria J., García-Cortes M., Stephens C., Andrade R.J. Drug-induced liver injury in older people. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(9):862–874. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30006-6.
8. Yu S., Li J., He T., Zheng H., Wang S., Sun Y. et al. Age-related differences in drug-induced liver injury: a retrospective single-center study from a large liver disease specialty hospital in China, 2002–2022. Hepatol Int. 2024;18(4):1202–1213. https://doi.org/10.1007/s12072-024-10679-1.
9. Lucena M.I., Andrade R.J., Kaplowitz N., García-Cortes M., Fernández M.C., Romero-Gomez M. et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. Hepatology. 2009;49(6):2001–2009. https://doi.org/10.1002/hep.22895.
10. Chalasani N., Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. Gastroenterology. 2010;138(7):2246–2259. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.001.
11. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C., Pelaez G., Pachkoria K., García-Ruiz E. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology. 2005;129(2):512–521. https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.006.
12. Reuben A., Koch D.G., Lee W.M. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. Hepatology. 2010;52(6):2065–2076. https://doi.org/10.1002/hep.23937.
13. Chalasani N.P., Maddur H., Russo M.W., Wong R.J., Reddy K.R. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. Am J Gastroenterol. 2021;116(5):878–898. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001259.
14. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):101–131. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
15. Daly A.K. Genetics of drug-induced liver injury: Current knowledge and future prospects. Clin Transl Sci. 2023;16(1):37–42. https://doi.org/10.1111/cts.13424.

16. Cirulli E.T., Nicoletti P., Abramson K., Andrade R.J., Bjornsson E.S., Chalasani N. et al. A Missense Variant in PTPN22 is a Risk Factor for Drug-induced Liver Injury. Gastroenterology. 2019;156(6):1707–1716.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.034.
17. Hautekeete M.L., Horsmans Y., Van Waeyenberge C., Demanet C., Henrion J., Verbist L. et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate — induced hepatitis. Gastroenterology. 1999;117(5):1181–1186. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70404-x.
18. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J., Wu J.C., Lai S.L., Yang S.Y. et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. Hepatology. 2002;35(4):883–889. https://doi.org/10.1053/jhep.2002.32102.
19. Nicoletti P., Devarbhavi H., Goel A., Venkatesan R., Eapen C.E., Grove J.I. et al. Genetic Risk Factors in Drug-Induced Liver Injury Due to Isoniazid-Containing Antituberculosis Drug Regimens. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(4):1125–1135. https://doi.org/10.1002/cpt.2100.
20. Hayashi P.H., Rockey D.C., Fontana R.J., Tillmann H.L., Kaplowitz N., Barnhart H.X. et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. Hepatology. 2017;66(4):1275–1285. https://doi.org/10.1002/hep.29283.
21. Andrade R.J., López-Ortega S., López-Vega M.C., Robles M., Cueto I., Lucena M.I. Idiosyncratic drug hepatotoxicity: a 2008 update. Expert Rev Clin Pharmacol. 2008;1(2):261–276. https://doi.org/10.1586/17512433.1.2.261.
22. Dakhoul L., Ghabril M., Gu J., Navarro V., Chalasani N., Serrano J. Heavy Consumption of Alcohol is Not Associated With Worse Outcomes in Patients With Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury Compared to Non-Drinkers. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(5):722–729.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.036.
23. Van Roey G., Goos W., Claessens C., Hoorens A., Verlinden W., Schouten J. Acute grade IV toxic hepatitis due to the e-cigarette. Acta Gastroenterol Belg. 2024;87(1):44–47. https://doi.org/10.51821/87.1.11378.
24. Liu A., Walter M., Wright P., Bartosik A., Dolciami D., Elbasir A. et al. Prediction and mechanistic analysis of drug-induced liver injury (DILI) based on chemical structure. Biol Direct. 2021;16(1):6. https://doi.org/10.1186/s13062-020-00285-0.
25. Zhang H., Ding L., Zou Y., Hu S.Q., Huang H.G., Kong W.B., Zhang J. Predicting drug-induced liver injury in human with Naïve Bayes classifier approach. J Comput Aided Mol Des. 2016;30(10):889–898. https://doi.org/10.1007/s10822-016-9972-6.
26. Pessayre D., Fromenty B., Berson A., Robin M.A., Lettéron P., Moreau R., Mansouri A. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. Drug Metab Rev. 2012;44(1):34–87. https://doi.org/10.3109/03602532.2011.604086.
27. Albrecht W., Kappenberg F., Brecklinghaus T., Stoeber R., Marchan R., Zhang M. et al. Prediction of human drug-induced liver injury (DILI) in relation to oral doses and blood concentrations. Arch Toxicol. 2019;93(6):1609–1637. https://doi.org/10.1007/s00204-019-02492-9.
28. Sandhu N., Navarro V. Drug-Induced Liver Injury in GI Practice. Hepatol Commun. 2020;4(5):631–645. https://doi.org/10.1002/hep4.1503.
29. Lin J., Li M., Mak W., Shi Y., Zhu X., Tang Z. et al. Applications of In Silico Models to Predict Drug-Induced Liver Injury. Toxics. 2022;10(12):788. https://doi.org/10.3390/toxics10120788.
30. Lee K.S., Oh S.J., Kim H.M., Lee K.H., Kim S.K. Assessment of reactive metabolites in drug-induced liver injury. Arch Pharm Res. 2011;34(11):1879–1886. https://doi.org/10.1007/s12272-011-1108-x.
31. Onfiani G., Nascimbeni F., Carubbi F. A case of statin-induced liver injury with positive rechallenge with a second statin. Is there a class effect? J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2021;32(6):1151–1155. https://doi.org/10.1515/jbcpp-2021-0013.
32. De Abajo F.J., Montero D., Madurga M., García Rodríguez L.A. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. Br J Clin Pharmacol. 2004;58(1):71–80. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x.

33. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K., Kvaran R.B., Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. Gastroenterology. 2013;144(7):1419–1425. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.006. Epub 2013 Feb 16. PMID: 23419359.
34. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. Semin Liver Dis. 2002;22(2):145–155. https://doi.org/10.1055/s-2002-30101.
35. Low EXS, Zheng Q, Chan E, Lim SG. Drug induced liver injury: East versus West - a systematic review and meta-analysis. Clin Mol Hepatol. 2020;26(2):142–154. https://doi.org/10.3350/cmh.2019.1003.
36. Meier Y., Cavallaro M., Roos M., Pauli-Magnus C., Folkers G., Meier P.J., Fattinger K. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. Eur J Clin Pharmacol. 2005;61(2):135–143. https://doi.org/10.1007/s00228-004-0888-z.
37. Idilman R., Bektas M., Cinar K., Toruner M., Cerit E.T., Doganay B. et al. The characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury: a single-center experience. J Clin Gastroenterol. 2010;44(6):e128–132. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181c5e9cc.
38. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. Eur J Intern Med. 2016;28:9–16. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.12.017.
39. Byeon J.H., Kil J.H., Ahn Y.C., Son C.G. Systematic review of published data on herb induced liver injury. J Ethnopharmacol. 2019;233:190–196. https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.006.
40. Wang J., Ma Z., Niu M., Zhu Y., Liang Q., Zhao Y. et al. Evidence chain-based causality identification in herb-induced liver injury: exemplification of a well-known liver-restorative herb Polygonum multiflorum. Front Med. 2015;9(4):457–467. https://doi.org/10.1007/s11684-015-0417-8.
41. Byeon J.H., Kil J.H., Ahn Y.C., Son C.G. Systematic review of published data on herb induced liver injury. J Ethnopharmacol. 2019;233:190–196. https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.006.
42. Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Барановский А.Ю. Лекарственные поражения печени: клинические рекомендации для врачей. СПб., 2017. 116 с.
43. Brennan P.N., Cartlidge P., Manship T., Dillon J.F. Guideline review: EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury (DILI). Frontline Gastroenterol. 2021;13(4):332–336. https://doi.org/10.1136/flgastro-2021-101886.
44. Драпкина О.М., Маев И.В., Ахмедов В.А., Вологжанина Л.Г., Долгушина А.И., Игумнова О.А., Козлова И.В., Лазебник Л.Б., Оковитый С.В., Пирогова И.Ю., Саенко А.А., Тарасова Л.В., Тихонова Т.А., Туркина С.В., Хлынов И.Б., Хлынова О.В., Цыганова Ю.В. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(12):5–48. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-232-12-5-48.
45. Mao Y., Ma S., Liu C., Liu X., Su M., Li D. et al. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury: an update. Hepatol Int. 2024;18(2):384–419. https://doi.org/10.1007/s12072-023-10633-7.
46. Kleiner D.E. The pathology of drug-induced liver injury. Semin Liver Dis. 2009;29(4):364–372. https://doi.org/10.1055/s-0029-1240005.
47. Kleiner D.E., Chalasani N.P., Lee W.M., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., Watkins P.B. et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. Hepatology. 2014;59(2):661–670. https://doi.org/10.1002/hep.26709.
48. Zhang X., Ouyang J., Thung S.N. Histopathologic manifestations of drug-induced hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2013;17(4):547–564. https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.004.
49. Bonkovsky H.L., Kleiner D.E., Gu J., Odin J.A., Russo M.W., Navarro V.M. et al. Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements. Hepatology.;65(4):1267–1277. https://doi.org/10.1002/hep.28967.

50. Rabinowich L., Shibolet O. Drug Induced Steatohepatitis: An Uncommon Culprit of a Common Disease. Biomed Res Int. 2015:168905. https://doi.org/10.1155/2015/168905.
51. Goodman Z.D. Drug hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2002;6(2):381–397. https://doi.org/10.1016/s1089-3261(02)00011-9.
52. Lu H.C., González I.A., Byrnes K. Ground-glass hepatocellular inclusions are associated with polypharmacy. Ann Diagn Pathol. 2021;52:151740. https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2021.151740.
53. Bessone F., Dirchwolf M., Rodil M.A., Razori M.V., Roma M.G. Review article: drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease — a physiopathological and clinical integrated view. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(9):892–913. https://doi.org/10.1111/apt.14952.
54. Kleiner D.E. Liver histology in the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury. Clin Liver Dis (Hoboken). 2014;4(1):12–16. https://doi.org/10.1002/cld.371.
55. Björnsson E., Kalaitzakis E., Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(12):1411–1421. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03330.x.
56. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J., Larrey D., Molokhia M., Takikawa H. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(6):806–815. https://doi.org/10.1038/clpt.2011.58.
57. Fontana R.J., Seeff L.B., Andrade R.J., Björnsson E., Day C.P., Serrano J., Hoofnagle J.H. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. Hepatology. 2010;52(2):730–742. https://doi.org/10.1002/hep.23696.
58. Andrade R.J., Aithal G.P., de Boer Y.S., Liberal R., Gerbes A., Regev A. et al. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): An expert opinion meeting report. J Hepatol. 2023;79(3):853–866. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.033.
59. García-Cortés M., Ortega-Alonso A., Matilla-Cabello G., Medina-Cáliz I., Castiella A., Conde I. et al. Clinical presentation, causative drugs and outcome of patients with autoimmune features in two prospective DILI registries. Liver Int. 2023;43(8):1749–1760. https://doi.org/10.1111/liv.15623.
60. Björnsson E., Talwalkar J., Treeprasertsuk S., Kamath P.S., Takahashi N., Sanderson S. et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. Hepatology. 2010;51(6):2040–2048. https://doi.org/10.1002/hep.23588.
61. De Boer Y.S., Kosinski A.S., Urban T.J., Zhao Z., Long N., Chalasani N. et al. Features of Autoimmune Hepatitis in Patients with Drug-induced Liver Injury. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(1):103–112.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.043.
62. Licata A., Maida M., Cabibi D., Butera G., Macaluso F.S., Alessi N. et al. Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: a retrospective cohort study. Dig Liver Dis. 2014;46(12):1116–1120. https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.08.040.
63. Perdices E.V., Medina-Cáliz I., Hernando S., Ortega A., Martín-Ocaña F., Navarro J.M. et al. Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. Rev Esp Enferm Dig. 2014;106(4):246–254.
64. Björnsson E.S., Medina-Caliz I., Andrade R.J., Lucena M.I. Setting up criteria for drug-induced autoimmune-like hepatitis through a systematic analysis of published reports. Hepatol Commun. 2022;6(8):1895–1909. https://doi.org/10.1002/hep4.1959.
65. Codoni G., Kirchner T., Engel B., Villamil A.M., Efe C., Stattermayer A.F. et al. Histological and serological features of acute liver injury after SARS-CoV-2 vaccination. JHEP Rep. 2023;5(1):100605. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100605.
https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100605.

66. Xu Z., Qi G., Liu X., Li Z., Zhang A., Ma J., Li Z. Hepatotoxicity in immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study from 2014-2021. PLoS ONE. 2023;18(3):e0281983. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281983.
67. Lohse A.W., Sebode M., Bhathal P.S., Clouston A.D., Dienes H.P., Jain D. et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the international AIH pathology group: results of a workshop on AIH histology hosted by the European reference network on hepatological diseases and the European society of pathology: results of a workshop on AIH histology hosted by the European reference network on hepatological diseases and the European society of pathology. Liver Int. 2022;42(5):1058–1069. https://doi.org/10.1111/liv.15217.
68. García-Cortés M., Pinazo-Bandera J.M., Lucena M.I., Andrade R.J. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. Clin Liver Dis (Hoboken). 2024;23(1):e0172. https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000172.
69. Calle A.M., Aguirre N., Ardila J.C., Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. World Allergy Organ J. 2023;16(3):100673. https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100673.
70. Kardaun S.H., Sekula P., Valeyrie-Allanore L., Liss Y., Chu C.Y., Creamer D. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. Br J Dermatol. 2013;169(5):1071–1080. https://doi.org/10.1111/bjd.12501.
71. De A., Rajagopalan M., Sarda A., Das S., Biswas P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: An Update and Review of Recent Literature. Indian J Dermatol. 2018;63(1):30–40. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_582_17.
72. Choudhary S., McLeod M., Torchia D., Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. J Clin Aesthet Dermatol. 2013;6(6):31–37.
73. Alphonce B., Komanya F., Magitta N.F., Deodatus S., Sindato E. Amoxicillin-induced DRESS syndrome without eosinophilia. Clin Case Rep. 2024;12(8):e9333. https://doi.org/10.1002/ccr3.9333.
74. Chen Y.C., Chang C.Y., Cho Y.T., Chiu H.C., Chu C.Y. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. J Am Acad Dermatol. 2013;68(3):459–465. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.08.009.
75. Takinami M., Ono A., Kawabata T., Mamesaya N., Kobayashi H., Omori S. et al. Comparison of clinical features between immune-related sclerosing cholangitis and hepatitis. Invest New Drugs. 2021;39(6):1716–1723. https://doi.org/10.1007/s10637-021-01136-z.
76. Tew A., Khoja L., Pallan L., Steven N. Management of immune-related hepatitis in patients being treated with checkpoint inhibitors for metastatic melanoma, a review and case series. J Oncol Pharm Pract. 2023;29(5):1163–1171. https://0.1177/10781552221103548.
77. Onoyama T., Takeda Y., Yamashita T., Hamamoto W., Sakamoto Y., Koda H. et al. Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: A systematic review. World J Gastroenterol. 2020;26(3):353–365. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i3.353.
78. Sundaram V., Björnsson E.S. Drug-induced cholestasis. Hepatol Commun. 2017;1(8):726–735. https://doi.org/10.1002/hep4.1088.
79. Gudnason H.O., Björnsson H.K., Gardarsdottir M., Thorisson H.M., Olafsson S. et al. Secondary sclerosing cholangitis in patients with drug-induced liver injury. Dig Liver Dis. 2015;47(6):502–507. https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.03.002.
80. Bjornsson E.S., Devarbhavi H.C. Drug-induced cholestatic liver diseases. Hepatology. 2024. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001052.
81. Bessone F., Hernández N., Tanno M., Roma M.G. Drug-Induced Vanishing Bile Duct Syndrome: From Pathogenesisto Diagnosis and Therapeutics. Semin Liver Dis. 2021;41(3):331–348. https://doi.org/10.1055/s-0041-1729972.

82. Visentin M., Lenggenhager D., Gai Z., Kullak-Ublick G.A. Drug-induced bile duct injury. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018;1864(4 Pt B):1498–1506. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.08.033.
83. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/.
84. Stevenson H.L., Prats M.M., Sasatomi E. Chemotherapy-induced Sinusoidal Injury (CSI) score: a novel histologic assessment of chemotherapy-related hepatic sinusoidal injury in patients with colorectal liver metastasis. BMC Cancer. 2017;17(1):35. https://doi.org/10.1186/s12885-016-2998-2.
85. Overman M.J., Maru D.M., Charnsangavej C., Loyer E.M., Wang H., Pathak P. et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. J Clin Oncol. 2010;28(15):2549–2555. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.5701.
86. Morioka D., Izumisawa Y., Yamaguchi K., Sato K., Komiyama S., Nakagawa K. et al. Surgical intervention for portal hypertension caused by oxaliplatin-based chemotherapy: a case report and a review of literature regarding radiological and/or surgical interventions for oxaliplatin-associated portal hypertension. Clin J Gastroenterol. 2020;13(5):799–805. https://doi.org/10.1007/s12328-020-01157-w.
87. Lee W.M. Drug-induced acute liver failure. Clin Liver Dis. 2013;17(4):575–586. https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.001.
88. Tujios S., Stravitz R.T., Lee W.M. Management of Acute Liver Failure: Update 2022. Semin Liver Dis. 2022;42(3):362–378. https://doi.org/10.1055/s-0042-1755274.
89. Burt A.D., Ferrell L.D., Hübscher S.G., Portmann B.C. MacSween's Pathology of the Liver. 6th ed. Churchill Livingstone, 2012, pp. 645–760.
90. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):29–54. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.
91. Calderon R.M., Cubeddu L.X., Goldberg R.B., Schiff E.R. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. Mayo Clin Proc. 2010;85(4):349–356. https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0365.
92. Bessone F., Hernandez N., Tagle M., Arrese M., Parana R., Méndez-Sánchez N. et al. Drug-induced liver injury: A management position paper from the Latin American Association for Study of the liver. Ann Hepatol. 2021;24:100321. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100321.
93. Ghabril M., Vuppalanchi R., Chalasani N. Drug-Induced Liver Injury in Patients With Chronic Liver Disease. Liver Int. 2025;45(3):e70019. https://doi.org/10.1111/liv.70019.
94. Chalasani N., Bonkovsky H.L., Fontana R., Lee W., Stolz A., Talwalkar J. et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. Gastroenterology. 2015;148(7):1340–1352.e7. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.006.
95. Stephens C., Robles-Diaz M., Medina-Caliz I., Garcia-Cortes M., Ortega-Alonso A., Sanabria-Cabrera J. et al. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry. J Hepatol. 2021;75(1):86–97. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.029.
96. Fontana R.J., Watkins P.B., Bonkovsky H.L., Chalasani N., Davern T., Serrano J. et al. Drug-induced liver injury network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. Drug Saf. 2009;32(1):55–68. https://doi.org/10.2165/00002018-200932010-00005.
97. De La Guerra R., Daniel T., Adewuyi O., Babich M. Drug-Induced Liver Injury (DILI): A Practical Review. Pract Gastroenterol. 2024;(17):16–25. Available at: https://practicalgastro.com/wp-content/uploads/2025/01/Babich-December-2024.pdf.
98. Crabb D.W., Bataller R., Chalasani N.P., Kamath P.S., Lucey M., Mathurin P. et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic

Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. Gastroenterology. 2016;150(4):785–790. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.042.
99. Ивашкин В.Т., Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Деева Т.А., Драпкина О.М., Еремина Е.Ю. и др. Алкогольная болезнь печени: клинические рекомендации. М., 2024. 78 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/711_2.
100. Hayashi P.H., Rockey D.C., Fontana R.J., Tillmann H.L., Kaplowitz N., Barnhart H.X. et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. Hepatology. 2017;66(4):1275–1285. https://doi.org/10.1002/hep.29283.
101. Martinez-Cabriales S.A., Shear N.H., Gonzalez-Moreno E.I. Liver involvement in the drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms syndrome. World J Clin Cases. 2019;7(6):705–716. https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i6.705.
102. Kroshinsky D., Cardones A.R.G., Blumenthal K.G. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. N Engl J Med. 2024;391(23):2242–2254. https://doi.org/10.1056/NEJMra2204547.
103. Kano Y., Ishida T., Hirahara K., Shiohara T. Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. Med Clin North Am. 2010;94(4):743–759. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2010.03.004.
104. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: Clinical pattern, diagnostics and therapy. J Dtsch Dermatol Ges. 2009;7(2):142–160. https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06878.x.
105. Fu S., Wu D., Jiang W., Li J., Long J., Jia C., Zhou T. Molecular Biomarkers in Drug-Induced Liver Injury: Challenges and Future Perspectives. Front Pharmacol. 2020;10:1667. https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01667.
106. Clarke J.I., Dear J.W., Antoine D.J. Recent advances in biomarkers and therapeutic interventions for hepatic drug safety — false dawn or new horizon? Expert Opin Drug Saf. 2016;15(5):625–634. https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1160057.
107. Senior J.R. Can rechallenge be done safely after mild or moderate drug-induced liver injury? Hepatology. 2016;63(3):691–693. https://doi.org/10.1002/hep.28353.
108. Tajima S., Yamamoto N., Masuda S. Clinical prospects of biomarkers for the early detection and/or prediction of organ injury associated with pharmacotherapy. Biochem Pharmacol. 2019;170:113664. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113664.
109. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. Part I: a novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. J Clin Epidemiol. 1993;46(11):1323–1330. https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90101-6.
110. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol. 1990;11(2):272–276. https://doi.org/10.1016/0168-8278(90)90124-a.
111. Benichou C., Danan G., Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs. Part II: an original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. J Clin Epidemiol. 1993;46(11):1331–1336. https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90102-7.
112. Gazzin S., Masutti F., Vitek L., Tiribelli C. The molecular basis of jaundice: An old symptom revisited. Liver Int. 2017;37(8):1094–1102. https://doi.org/10.1111/liv.13351.
113. Agarwal V.K., McHutchison J.G., Hoofnagle J.H. Important elements for the diagnosis of drug-induced liver injury. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(5):463–470. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.02.008.
114. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Райхельсон К.Л., Ивашкин К.В., Бацких С.Н., Александрова Е.Н. и др. Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):100–119. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-100-119.

115. Tan E.M., Feltkamp T.E., Smolen J.S., Butcher B., Dawkins R., Fritzler M.J. et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. Arthritis Rheum. 1997;40(9):1601–1611. https://doi.org/10.1002/art.1780400909.
116. Ahmad J., Reddy K.R., Tillmann H.L., Hayashi P.H., Chalasani N., Fontana R.J. et al. Importance of Hepatitis C Virus RNA Testing in Patients with Suspected Drug-Induced Liver Injury. Dig Dis Sci. 2019;64(9):2645–2652. https://doi.org/10.1007/s10620-019-05591-w.
117. Grewal P., Ahmad J. Beware of HCV and HEV in Patients with Suspected Drug-Induced Liver Injury. Curr Hepatol Rep. 2018;17(3):270–275. https://doi.org/10.1007/s11901-018-0410-1.
118. Fontana R.J., Engle R.E., Hayashi P.H., Gu J., Kleiner D.E., Nguyen H. et al. Incidence of Hepatitis E Infection in American Patients With Suspected Drug-Induced Liver Injury Is Low and Declining: The DILIN Prospective Study. Am J Gastroenterol. 2022;117(9):1462–1470. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001869.
119. Davern T.J., Chalasani N., Fontana R.J., Hayashi P.H., Protiva P., Kleiner D.E. et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. Gastroenterology. 2011;141(5):1665–1672. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.051.
120. European Association for the Study of the Liver. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. J Hepatol. 2025;82(4):690–728. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.11.007.
121. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. J Hepatol. 2022;77(2):479–502. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.033.
122. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017;67(1):145–172. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022.
123. Hu S., Zhao F., Wang Q., Chen W.X. The accuracy of the anti-mitochondrial antibody and the M2 subtype test for diagnosis of primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2014;52(11):1533–1542. https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0926.
124. Damoiseaux J., Andrade L.E.C., Carballo O.G., Conrad K., Francescantonio P.L.C., Fritzler M.J. et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. Ann Rheum Dis. 2019;78(7):879–889. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214436.
125. Mittal V., Muralee S., Tampi R.R. Valproic Acid-induced hyperammonemia in the elderly: a review of the literature. Case Rep Med. 2009:802121. https://doi.org/10.1155/2009/802121.
126. Shakerdi L., Ryan A. Drug-induced hyperammonaemia. J Clin Pathol. 2023;76(8):501–509. https://doi.org/10.1136/jcp-2022-208644.
127. Balcerac A., Bihan K., Lebrun-Vignes B., Thabut D., Salem J.E., Weiss N. Drug-associated hyperammonaemia: a Bayesian analysis of the WHO Pharmacovigilance Database. Ann Intensive Care. 2022;12(1):55. https://doi.org/10.1186/s13613-022-01026-4.
128. Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Буеверов А.О., Жаркова М.С. и др. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):85–100. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100.
129. Vakrinou A., Murphy E., Sisodiya S.M., Vivekananda U., Balestrini S. Risk factors and outcome of hyperammonaemia in people with epilepsy. J Neurol. 2022;269(12):6395–6405. https://doi.org/10.1007/s00415-022-11304-7.
130. Meier C., Burns K., Manolikos C., Fatovich D., Bell D.A. Hyperammonaemia: review of the pathophysiology, aetiology and investigation. Pathology. 2024;56(6):763–772. https://doi.org/10.1016/j.pathol.2024.06.002.
131. Aitkenhead H. UK National audit of the measurement of ammonia. Ann Clin Biochem. 2023;60(2):117–125. https://doi.org/10.1177/00045632231152085.

132. National Metabolic Biochemistry Network. Guidelines for the investigation of hyperammonaemia. 2023. Available at: https://metbio.net/wp-content/uploads/MetBio-Guideline-PERE918546-10-12-2018.pdf.
133. Ahmad J., Rossi S., Rodgers S.K., Ghabril M., Fontana R.J., Stolz A. et al. Sclerosing Cholangitis-Like Changes on Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Drug Induced Liver Injury. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(4):789–790. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.06.035.
134. Grewal P., Ahmad J. Bile Duct Injury due to Drug Induced Liver Injury. Curr Hepatol Rep. 2019;18(3):269–273. https://doi.org/10.1007/s11901-019-00474-0.
135. De Castro V.L., Moura E.G., Chaves D.M., Bernardo W.M., Matuguma S.E., Artifon E.L. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography in suspected choledocholithiasis: A systematic review. Endosc Ultrasound. 2016;5(2):118–128. https://doi.org/10.4103/2303-9027.180476.
136. Ahmed T., Ahmad J. Recent advances in the diagnosis of drug-induced liver injury. World J Hepatol. 2024;16(2):186–192. https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i2.186.
137. Larrey D., Meunier L., Valla D., Hillaire S., Hernandez-Gea V., Dutheil D. et al. Drug induced liver injury and vascular liver disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020;44(4):471–479. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.03.020.
138. Del Carmen Manzano-Robleda M., Barranco-Fragoso B., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Portal vein thrombosis: what is new? Ann Hepatol. 2015;14(1):20–27.
139. Park S.H., Choe J.Y., Kim S.K. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. Joint Bone Spine. 2010;77(6):588–592. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.02.024.
140. Berends M.A., Snoek J., de Jong E.M., Van Krieken J.H., de Knegt R.J., van Oijen M.G. et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. Liver Int. 2007;27(5):639–645. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01489.x.
141. Crespo G., Fernández-Varo G., Mariño Z., Casals G., Miquel R., Martínez S.M. et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. J Hepatol. 2012;57(2):281–287. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.03.016.
142. Atallah E., Grove J.I., Crooks C., Burden-Teh E., Abhishek A., Moreea S. et al. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. J Hepatol. 2023;78(5):989–997. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.12.034.
143. Özkan S.G., Pata C., Şekuri A., Çınar Y., Özkan H.A. Transient elastography of liver: Could it be a guide for diagnosis and management strategy in hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome)? Transfus Apher Sci. 2022;61(1):103370. https://doi.org/10.1016/j.transci.2022.103370.
144. Ahmad J., Barnhart H.X., Bonacini M., Ghabril M., Hayashi P.H., Odin J.A. et al. Value of liver biopsy in the diagnosis of drug-induced liver injury. J Hepatol. 2022;76(5):1070–1078. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.043.
145. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol. 2014;109(7):950–966. https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131.
146. Kleiner D.E. Role of liver biopsy in the management of idiosyncratic DILI. Liver Int. 2025;45(3):e16097. https://doi.org/10.1111/liv.16097.
147. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The Update. Int J Mol Sci. 2015;17(1):14. https://doi.org/10.3390/ijms17010014.
148. García-Cortés M., Stephens C., Lucena M.I., Fernández-Castañer A., Andrade R.J. Causality assessment methods in drug induced liver injury: Strengths and weaknesses. J Hepatol. 2011;55(3):683–691. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.007.

149. Teschke R., Wolff A., Frenzel C., Schwarzenboeck A., Schulze J,. Eickhoff A. Drug and herb induced liver injury: Council for International Organizations of Medical Sciences scale for causality assessment. World J Hepatol. 2014;6(1):17–32. https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i1.17.
150. Teschke R., Eickhoff A., Schulze J. Drug- and herb-induced liver injury in clinical and translational hepatology: Causality assessment methods, quo vadis? J Clin Transl Hepatol. 2013;1(1):59–74. https://doi.org/10.14218/JCTH.2013.D002X.
151. Hayashi P.H., Lucena M.I., Fontana R.J., Bjornsson E.S., Aithal G.P., Barnhart H. et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. Hepatology. 2022;76(1):18–31. https://doi.org/10.1002/hep.32327.
152. Zhao X., Wang Y., Lai R., Wang X., Yu Y., Li M. et al. Validation of the revised electronic version of RUCAM for diagnosis of DILI in Chinese patients. Hepatol Commun. 2024;8(4):e0235. https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000235.
153. Hayashi P.H., Fontana R.J. Clinical features, diagnosis and natural history of drug-induced liver injury. Semin Liver Dis. 2014;34(2):134–144. https://doi.org/10.1055/s-0034-1375955.
154. Lucena M., Camargo R., Andrade R.J., Perez-Sanchez C.J., De LaCuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. Hepatology. 2001;33(1):123–130. https://doi.org/10.1053/jhep.2001.20645.
155. Takikawa H., Takamori Y., Kumagi T., Onji M., Watanabe M., Shibuya A. et al. Assessment of 287 Japanese cases of drug induced liver injury by the diagnostic scale of the international consensus meeting. Hepatol Res. 2003;27(3):192–195. https://doi.org/10.1016/s1386-6346(03)00232-8.
156. Teschke R., Danan G. Worldwide use of RUCAM for causality assessment in 81,856 idiosyncratic DILI and 14,029 HILI cases published 1993 — mid 2020: a comprehensive analysis. Medicines (Basel). 2020;7(10):62. https://doi.org/10.3390/medicines7100062.
157. Teschke R., Frenzel C., Schulze J., Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity: challenges and pitfalls of causality assessment methods. World J Gastroenterol. 2013;19(19):2864–2882. https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i19.2864.
158. Fontana R.J., Avigan M.I., Janssen H.L.A., Regev A., Mishra P., Gaggar A. et al. Liver safety assessment in clinical trials of new agents for chronic hepatitis B. J Viral Hep. 2020;27(2):96–109. https://doi.org/10.1111/jvh.13223.
159. Regev A., Seeff L.B., Merz M., Ormarsdottir S., Aithal G.P., Gallivan J. et al. Causality assessment for suspected DILI during clinical phases of drug development. Drug Saf. 2014;37(Suppl. 1):S47–56. https://doi.org/10.1007/s40264-014-0185-4.
160. Rochon J., Protiva P., Seeff L.B., Fontana R.J., Liangpunsakul S., Watkins P.B. et al. Reliability of the Roussel Uclaf causality assessment method for assessing causality in drug-induced liver injury. Hepatology. 2008;48(4):1175–1183. https://doi.org/10.1002/hep.22442.
161. Thakkar S., Li T., Liu Z., Wu L., Roberts R., Tong W. Drug-induced liver injury severity and toxicity (DILIst): binary classification of 1279 drugs by human hepatotoxicity. Drug Discov Today. 2020;25(1):201–208. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.09.022.
162. Björnsson H.K., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. Eur J Intern Med. 2022;97:26–31. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.10.035.
163. Tillmann H.L., Suzuki A., Barnhart H.X., Serrano J., Rockey D.C. Tools for causality assessment in drug-induced liver disease. Curr Opin Gastroenterol. 2019;35(3):183–190. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000526.
164. Hayashi P.H., Barnhart H.X., Fontana R.J., Chalasani N., Davern T.J., Talwalkar J.A. et al. Reliability of causality assessment for drug, herbal and dietary supplement hepatotoxicity in the drug-induced liver injury network (DILIN). Liver Int. 2015;35(5):1623–1632. https://doi.org/10.1111/liv.12540.
165. Zeng G., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review and meta-analysis: Comparing hepatocellular and cholestatic patterns of drug-induced liver injury. ILIVER. 2023;2(2):122–129. https://doi.org/10.1016/j.iliver.2023.05.002.

166. Fontana R.J., Hayashi P.H., Gu J., Reddy K.R., Barnhart H., Watkins P.B. et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. Gastroenterology. 2014;147(1):96–108.e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.045.
167. Ghabril M., Gu J., Yoder L., Corbito L., Ringel A., Beyer C.D. et al. Development and Validation of a Model Consisting of Comorbidity Burden to Calculate Risk of Death Within 6 Months for Patients With Suspected Drug-Induced Liver Injury. Gastroenterology. 2019;157(5):1245–1252.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.006.
168. Chalasani N., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., Watkins P.B., Davern T., Serrano J. et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. Gastroenterology. 2008;135(6):1924–1934. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.011.
169. Björnsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. Hepatology. 2005;42(2):481–489. https://doi.org/10.1002/hep.20800.
170. Zimmerman H.J. Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978, pp. 351–355.
171. Jiménez M., Rodrigo L., Romero-Gomez M., Navarro J.M., Planas R., Costa J. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology. 2005;129(2):512–521. https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.006.
172. Lo Re V. 3rd, Haynes K., Forde K.A., Goldberg D.S., Lewis J.D., Carbonari D.M. et al. Risk of Acute Liver Failure in Patients With Drug-Induced Liver Injury: Evaluation of Hy's Law and a New Prognostic Model. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(13):2360–2368. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.020.
173. Robles-Diaz M., Lucena M.I., Kaplowitz N., Stephens C., Medina-Cáliz I., González-Jimenez A. et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. Gastroenterology. 2014;147(1):109–118.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.050.
174. Wang Y., Zou C.L., Zhang J., Qiu L.X., Huang Y.F., Zhao X.Y. et al. Development and validation of a novel model to predict liver-related mortality in patients with idiosyncratic drug-induced liver injury. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2023;22(6):584–593. https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2023.06.002.
175. Xiong X., Xu Q., Wang B. A retrospective study to evaluate Hy;s Law, DrILTox ALF score, Robles-Diaz model, and a new logistic regression model for predicting acute liver failure in Chinese patients with drug-induced liver injury. Expert Opin Drug Saf. 2024;23(2):207–211. https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2195624.
176. Han L., Huang A., Chen J., Teng G., Sun Y., Chang B. et al. Clinical characteristics and prognosis of non-APAP drug-induced acute liver failure: a large multicenter cohort study. Hepatol Int. 2024;18(1):225–237. https://doi.org/10.1007/s12072-023-10541-w.
177. Ghabril M., Gu J., Yoder L., Corbito L., Ringel A., Beyer C.D. et al. Development and Validation of a Model Consisting of Comorbidity Burden to Calculate Risk of Death Within 6 Months for Patients With Suspected Drug-Induced Liver Injury. Gastroenterology. 2019;157(5):1245–1252.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.006.
178. Wang Y., Zou C., Wee A., Liu J., Ma Z., Guo T. et al. Comparison of the prognostic models for mortality in idiosyncratic drug-induced liver injury. Hepatol Int. 2023;17(2):488–498. https://doi.org/10.1007/s12072-022-10405-9.
179. McPhail M.J., Farne H., Senvar N., Wendon J.A., Bernal W. Ability of King's College Criteria and Model for End-Stage Liver Disease Scores to Predict Mortality of Patients With Acute Liver Failure: A Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(4):516–525.e5. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.007.

180. Koch D.G., Tillman H., Durkalski V., Lee W.M., Reuben A. Development of a Model to Predict Transplant-free Survival of Patients With Acute Liver Failure. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(8):1199–1206.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.03.046.
181. Stravitz R.T., Lee W.M. Acute liver failure. Lancet. 2019;394(10201):869–881. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31894-X.
182. O'Grady J.G., Alexander G.J., Hayllar K.M., Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 1989;97(2):439–445. https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)90081-4.
183. Panackel C., Raja K., Fawas M., Jacob M. Prognostic models in acute liver failure-historic evolution and newer updates "prognostic models in acute liver failure". Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2024;73:101957. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2024.101957.
184. McPhail M.J., Wendon J.A., Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. J Hepatol. 2010;53(3):492–499. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.03.023.
185. Devarbhavi H., Patil M., Reddy V.V., Singh R., Joseph T., Ganga D. Drug-induced acute liver failure in children and adults: Results of a single-centre study of 128 patients. Liver Int. 2018;38(7):1322–1329. https://doi.org/10.1111/liv.13662.
186. Church R.J., Kullak-Ublick G.A., Aubrecht J., Bonkovsky H.L., Chalasani N., Fontana R.J. et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort. Hepatology. 2019;69(2):760–773. https://doi.org/10.1002/hep.29802.
187. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Бондаренко О.А., Варганова А.Н., Волкова Т.В., Вологжанина Л.Г., Волчегорский И.А., Демичева Т.П., Долгушина А.И., Маев И.В., Минушкин О.Н., Райхельсон К.Л., Смирнова Е.Н., Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):29–54. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.
188. M'Kada H., Perazzo H., Munteanu M., Ngo Y., Ramanujam N., Fautrel B. et al. Real time identification of drug-induced liver injury (DILI) through daily screening of ALT results: a prospective pilot cohort study. PLoS ONE. 2012;7(8):e42418. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042418.
189. Lewis J.H. 'Hy's law,' the 'Rezulin Rule,' and other predictors of severe drug-induced hepatotoxicity: putting risk-benefit into perspective. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006;15(4):221–229. https://doi.org/10.1002/pds.1209.
190. Dara L., Liu Z.X., Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. Liver Int. 2016;36(2):158–165. https://doi.org/10.1111/liv.12988.
191. Pratt D.S., Kaplan M.M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med. 2000;342(17):1266–1271. https://doi.org/10.1056/nejm200004273421707.
192. Lewis J.H. The adaptive response (drug tolerance) helps to prevent drug-induced liver injury. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2012;8(5):333–336.
193. Singhal R., Harrill A.H., Menguy-Vacheron F., Jayyosi Z., Benzerdjeb H., Watkins P.B. Benign elevations in serum aminotransferases and biomarkers of hepatotoxicity in healthy volunteers treated with cholestyramine. BMC Pharmacol Toxicol. 2014;15:42. https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-42.
194. FDA. Clinical white paper. 2000. Available at: http://www.fda.gov/cder/livertox/clinical.pdf.
195. Arora N., Goldhaber S.Z. Anticoagulants and transaminase elevation. Circulation. 2006;113(15):e698–702. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603100.

196. Lewis J.H., Khaldoyanidi S.K., Britten C.D., Wei A.H., Subklewe M. Clinical Significance of Transient Asymptomatic Elevations in Aminotransferase (TAEAT) in Oncology. Am J Clin Oncol. 2022;45(8):352–365. https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000932.
197. FDA. Guidance for industry: drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. 2009. Available at: https://www.fda.gov/media/116737/download.
198. Ткаченко П.Е., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Гепатотоксичность. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. 2024;14(3s2):83–96. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-05.
199. Viganò M., La Milia M., Grassini M.V., Pugliese N., De Giorgio M., Fagiuoli S. Hepatotoxicity of Small Molecule Protein Kinase Inhibitors for Cancer. Cancers. 2023;15(6):1766. https://doi.org/10.3390/cancers15061766.
200. Минздрав РФ. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru.
201. Минздрав РФ. Рубрикатор клинических рекомендаций. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/.
202. Cunningham M., Gupta R., Butler M. Checkpoint inhibitor hepatotoxicity: pathogenesis and management. Hepatology. 2024;79(1):198–212. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000045.
203. Peeraphatdit T.B., Wang J., Odenwald M.A., Hu S., Hart J., Charlton M.R. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. Hepatology. 2020;72(1):315–329. https://doi.org/10.1002/hep.31227.
204. Huffman B.M., Kottschade L.A., Kamath P.S., Markovic S.N. Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management. Am J Clin Oncol. 2018;41(8):760–765. https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000374.
205. Riveiro-Barciela M., Barreira-Díaz A., Callejo-Pérez A., Muñoz-Couselo E., Díaz-Mejía N., Díaz-González Á. et al. Retreatment With Immune Checkpoint Inhibitors After a Severe Immune-Related Hepatitis: Results From a Prospective Multicenter Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(3):732–740. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.03.050.
206. Licata A., Minissale M.G., Stankevičiūtė S., Sanabria-Cabrera J., Lucena M.I., Andrade R.J., Almasio P.L. N-Acetylcysteine for Preventing Acetaminophen-Induced Liver Injury: A Comprehensive Review. Front Pharmacol. 2022;13:828565. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.828565.
207. Stine J.G., Lewis J.H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;10(4):517–536. https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1127756.
208. Woodhead J.L., Howell B.A., Yang Y., Harrill A.H., Clewell H.J. 3rd, Andersen M.E. et al. An analysis of N-acetylcysteine treatment for acetaminophen overdose using a systems model of drug-induced liver injury. J Pharmacol Exp Ther. 2012;342(2):529–540. https://doi.org/10.1124/jpet.112.192930.
209. Chen Y., Johansson E., Yang Y., Miller M.L., Shen D., Orlicky D.J. et al. Oral N-acetylcysteine rescues lethality of hepatocyte-specific Gclc-knockout mice, providing a model for hepatic cirrhosis. J Hepatol. 2010;53(6):1085–1094. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.028.
210. González R., Ferrín G., Hidalgo A.B., Ranchal I., López-Cillero P., Santos-Gónzalez M. et al. N-acetylcysteine, coenzyme Q10 and superoxide dismutase mimetic prevent mitochondrial cell dysfunction and cell death induced by d-galactosamine in primary culture of human hepatocytes. Chem Biol Interact. 2009;181(1):95–106. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.06.003.
211. Jin X., Wang L., Wu H.S., Zhang L., Wang C.Y., Tian Y., Zhang J.H. N-acetylcysteine inhibits activation of toll-like receptor 2 and 4 gene expression in the liver and lung after partial hepatic ischemia-reperfusion injury in mice. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2007;6(3):284–289.
212. Popescu M., Bratu A., Agapie M., Borjog T., Jafal M., Sima R.M., Orban C. The Use and Potential Benefits of N-Acetylcysteine in Non-Acetaminophen Acute Liver Failure: An Etiology-Based Review. Biomedicines. 2024;12(3):676. https://doi.org/10.3390/biomedicines12030676.

213. Chiew A.L., Reith D., Pomerleau A., Wong A., Isoardi K.Z., Soderstrom J., Buckley N.A. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. Med J Aust. 2020;212(4):175–183. https://doi.org/10.5694/mja2.50428.
214. Green J.L., Heard K.J., Reynolds K.M., Albert D. Oral and Intravenous Acetylcysteine for Treatment of Acetaminophen Toxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. West J Emerg Med. 2013;14(3):218–226. https://doi.org/10.5811/westjem.2012.4.6885.
215. Avigan M.I. DILI and drug development: a regulatory perspective. Semin Liver Dis. 2014;34(2):215–226. https://doi.org/10.1055/s-0034-1375961.
216. Hendrickson R.G. What is the most appropriate dose of N-acetylcysteine after massive acetaminophen overdose? Clin Toxicol (Phila). 2019;57(8):686–691. https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1579914.
217. Chughlay M.F., Kramer N., Spearman C.W., Werfalli M., Cohen K. N-acetylcysteine for non-paracetamol drug-induced liver injury: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(6):1021–1029. https://doi.org/10.1111/bcp.12880.
218. Sanabria-Cabrera J., Tabbai S., Niu H., Alvarez-Alvarez I., Licata A., Björnsson E. et al. N-Acetylcysteine for the Management of Non-Acetaminophen Drug-Induced Liver Injury in Adults: A Systematic Review. Front Pharmacol. 2022;13:876868. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.876868.
219. Singh S., Hynan L.S., Lee W.M. Acute Liver Failure Study Group. Improvements in hepatic serological biomarkers are associated with clinical benefit of intravenous N-acetylcysteine in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Dig Dis Sci. 2013;58(5):1397–1402. https://doi.org/10.1007/s10620-012-2512-x.
220. Lee W.M., Hynan L.S., Rossaro L., Fontana R.J., Stravitz R.T., Larson A.M. et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterology. 2009;137(3):856–864. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.006.
221. Keays R., Harrison P.M., Wendon J.A., Forbes A., Gove C., Alexander G.J., Williams R. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. BMJ. 1991;303(6809):1026–1029. https://doi.org/10.1136/bmj.303.6809.1026.
222. Chiew A.L., Gluud C., Brok J., Buckley N.A. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2(2):CD003328. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003328.pub3.
223. Buckley N., Eddleston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. BMJ Clin Evid. 2007:2101.
224. Niu H., Atallah E., Alvarez-Alvarez I., Medina-Caliz I., Aithal G.P., Arikan C. et al. Therapeutic Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury and Acetaminophen Hepatotoxicity in the Paediatric Population: A Systematic Review. Drug Saf. 2022;45(11):1329–1348. https://doi.org/10.1007/s40264-022-01224-w.
225. Barkholt L., Remberger M., Hassan Z., Fransson K., Omazic B., Svahn B.M. et al. A prospective randomized study using N-acetyl-L-cysteine for early liver toxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2008;41(9):785–790. https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705969.
226. Van Asseldonk D.P., Crouwel F., Seinen M.L., Scheffer P.G., Veldkamp A.I., de Boer N.K. et al. Exploring the role of oxidative stress and the effect of N-acetylcysteine in thiopurine-induced liver injury in inflammatory bowel disease: A randomized crossover pilot study. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2024;134(4):507–518. https://doi.org/10.1111/bcpt.13978.
227. Jaiswal P., Attar B.M., Yap J.E., Devani K., Jaiswal R., Wang Y. et al. Acute liver failure with amiodarone infusion: A case report and systematic review. J Clin Pharm Ther. 2018;43(1):129–133. https://doi.org/10.1111/jcpt.12594.
228. Baniasadi S., Eftekhari P., Tabarsi P., Fahimi F., Raoufy M.R., Masjedi M.R., Velayati A.A. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. Eur J

Gastroenterol Hepatol. 2010;22(10):1235–1238. https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32833aa11b.
229. Farazi A., Sofian M., Jabbariasl M. Efficacy of N-Acetylcysteine on Prevention of Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. World Journal of Medical Sciences. 2015;12(4):413–418. https://doi.org/10.5829/idosi.wjms.2015.12.4.10114.
230. Singh A.K., Verma S., Kumar M.P., Soni H., Sharma S., Sharma S. et al. Appropriate chemopreventive strategy for anti-tubercular therapy related liver injury is unsettled: Results from a systematic review and network meta-analysis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2020;13(11):1253–1262. https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1835468.
231. Ahmed S., Rao N.A. Role of N-acetylcysteine(NAC) in preventing development of anti tuberculosis therapy(ATT) induced liver injury in pulmonary tuberculosis(PTB) patients, a simple randomized single blind clinical trial. Eur Respir J. 2020;56(Suppl. 64):5301. https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.5301.
232. Sukumaran D., Usharani P., Paramjyothi G.K., Subbalaxmi M.V.S., Sireesha K., Abid Ali M. A study to evaluate the hepatoprotective effect of N- acetylcysteine on anti tuberculosis drug induced hepatotoxicity and quality of life. Indian J Tuberc. 2023;70(3):303–310. https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2022.05.012.
233. Perrott J., Murphy N.G., Zed P.J. L-carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases. Ann Pharmacother. 2010;44(7-8):1287–1293. https://doi.org/10.1345/aph.1P135.
234. Virmani M.A., Cirulli M. The Role of l-Carnitine in Mitochondria, Prevention of Metabolic Inflexibility and Disease Initiation. Int J Mol Sci. 2022;23(5):2717. https://doi.org/10.3390/ijms23052717.
235. Meijer R., Vivekananda U., Balestrini S., Walker M., Lachmann R., Haeberle J., Murphy E. Ammonia: what adult neurologists need to know. Pract Neurol. 2021;21(1):36–42. https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002654.
236. Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. Curr Opin Pediatr. 2007;19(2):206–210. https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32805e879a.
237. Bohan T.P., Helton E., McDonald I., König S., Gazitt S., Sugimoto T. et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. Neurology. 2001;56(10):1405–1409. https://doi.org/10.1212/wnl.56.10.1405.
238. Schulte R., Hinson A., Huynh V., Breese E.H., Pierro J., Rotz S. et al. Levocarnitine for pegaspargase-induced hepatotoxicity in older children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. Cancer Med. 2021;10(21):7551–7560. https://doi.org/10.1002/cam4.4281.
239. Blackman A., Boutin A., Shimanovsky A., Baker W.J., Forcello N. Levocarnitine and vitamin B complex for the treatment of pegaspargase-induced hepatotoxicity: A case report and review of the literature. J Oncol Pharm Pract. 2018;24(5):393–397. https://doi.org/10.1177/1078155217710714.
240. Tincu R., Cobilinschi C., Tomescu D., Ghiorghiu Z., Macovei R. P331 Benefits of L-carnitine in valproic acid induced encephalopathy. Crit Care. 2016;20(Suppl. 2):94. https://doi.org/10.1186/s13054-016-1208-6.
241. Hatamkhani S., Khalili H., Karimzadeh I., Dashti-Khavidaki S., Abdollahi A., Jafari S. Carnitine for prevention of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a randomized, clinical trial. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(5):997–1004. https://doi.org/10.1111/jgh.12474.
242. Bessone F., Hillotte G.L., Ahumada N., Jaureguizahar F., Medeot A.C., Roma M.G. UDCA for Drug-Induced Liver Disease: Clinical and Pathophysiological Basis. Semin Liver Dis. 2024;44(1):1–22. https://doi.org/10.1055/s-0044-1779520.
243. Bessone F., Hillotte G.L., Tamagnone N., Arnedillo D., Roma M.G. Ursodeoxycholic Acid for the Management of Drug-induced Liver Injury: Role of Hepatoprotective and Anti-cholestatic Mechanisms. J Clin Transl Hepatol. 2025;13(2):162–168. https://doi.org/10.14218/JCTH.2024.00325.

244. Devarbhavi H., Aithal G., Treeprasertsuk S., Takikawa H., Mao Y., Shasthry S.M. et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. Hepatol Int. 2021;15(2):258–282. https://doi.org/10.1007/s12072-021-10144-3.
245. Robles-Díaz M., Nezic L., Vujic-Aleksic V., Björnsson E.S. Role of Ursodeoxycholic Acid in Treating and Preventing Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. A Systematic Review. Front Pharmacol. 2021;12:744488. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.744488.
246. Wree A., Dechêne A., Herzer K., Hilgard P., Syn W.K., Gerken G., Canbay A. Steroid and ursodesoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. Digestion. 2011;84(1):54–59. https://doi.org/10.1159/000322298.
247. Stepanov Y., Yagmur V., Melanich S., Popok, D. (2021). Efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of COVID-19 infection and drug-induced liver damage. Gastroenterology (Ukraine). 2021;55(1):14–20. https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229431
248. Lang S.M., Ortmann J., Rostig S., Schiffl H. Ursodeoxycholic acid attenuates hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections: A prospective pilot study. Int J Mycobacteriol. 2019;8(1):89–92. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_159_18.
249. Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Гепатотоксичность у пациентов ревматологического профиля: особенности течения, возможности коррекции. Крымский терапевтический журнал. 2015;(1):58–64.
250. Singh C., Bishop P., Willson R. Extreme hyperbilirubinemia associated with the use of anabolic steroids, health/nutritional supplements, and ethanol: response to ursodeoxycholic acid treatment. Am J Gastroenterol. 1996;91(4):783–785.
251. Cicognani C., Malavolti M., Morselli-Labate A.M., Sama C., Barbara L. Flutamide-induced toxic hepatitis. Potential utility of ursodeoxycholic acid administration in toxic hepatitis. Dig Dis Sci. 1996;41(11):2219–2221. https://doi.org/10.1007/BF02071403.
252. Katsinelos P., Vasiliadis T., Xiarchos P., Patakiouta F, Christodoulou K, Pilpilidis I, Eugenidis N. Ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of amoxycillin-clavulanate potassium (Augmentin)-induced intra-hepatic cholestasis: report of two cases. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;12(3):365–368. https://doi.org/10.1097/00042737-200012030-00017.
253. Sánchez-Osorio M., Duarte-Rojo A., Martínez-Benítez B., Torre A., Uribe M. Anabolic-androgenic steroids and liver injury. Liver Int. 2008;28(2):278–282. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01579.x.
254. Shah A., Bassi N., Parihar S., Mittal I., Yadav D.P., Kumar V. et al. Steroid-responsive intractable pruritus in drug-induced liver injury: a case series. J Clin Trans Res. 2024;10(1):25–32. https://doi.org/10.36922/jctr.00104.
255. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. Терапия проявлений гепатотоксичности при применении цефтриаксона у детей с патологией респираторного тракта. Современная педиатрия. 2013;(1):60.
256. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. Апоптоз лимфоцитов при лекарственно-индуцированных поражениях печени на фоне туберкулеза у детей. Доктор.Ру. 2012;(9):67–73.
257. Борзакова С.Н., Рейзис А.Р. Лекарственные поражения печени у детей с туберкулезом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;(1):49–53.
258. Курманова Г.М., Курманова К.Б., Садыкова Ш.С. Эффекты урсодезоксихолевой кислоты при стандартной противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С и В. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;(9):99–104.
259. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в рамках минимизации гепатотоксичного потенциала эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori. Лечащий врач. 2020;(4):51. https://doi.org/10.26295/OS.2020.78.94.009.
260. Shahramian I., Bazi A., Mostafaee R., Mohammadi M.H. Protective effects of ursodeoxycholic acid on valproic acid induced hepatotoxicity in epileptic children with recurrent

seizure; a double-blinded randomized clinical trial. Pharmaceutical Sciences. 2020;26(1):25–31. https://doi.org/10.34172/PS.2019.62.
261. Mohammed Saif M., Farid S.F., Khaleel S.A., Sabry N.A., El-Sayed M.H. Hepatoprotective efficacy of ursodeoxycholic acid in pediatrics acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol. 2012;29(7):627–632. https://doi.org/10.3109/08880018.2012.713083.
262. Скрипник І.М., Маслова Г.С. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням. Украинский терапевтический журнал. 2020;(2):14–19. https://doi.org/10.30978/UTJ2020-2-14.
263. Леденцова С.С., Гуляев Н.И., Гордиенко А.В., Гаврилова Н.П., Орешко Л.С., Селиверстов П.В. Меры профилактики возможных осложнений, вызываемых системными ретиноидами, при лечении акне в стандартных схемах. Лечащий врач. 2020;(6):85–88. https://doi.org/10.26295/OS.2020.30.33.015.
264. Bordbar M., Shakibazad N., Fattahi M., Haghpanah S., Honar N. Effect of ursodeoxycholic acid and vitamin E in the prevention of liver injury from methotrexate in pediatric leukemia. Turk J Gastroenterol. 2018;29(2):203–209. https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17521.
265. Mato J.M., Martínez-Chantar M.L., Lu S.C. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. Ann Hepatol. 2013;12(2):183–189. https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31355-9.
266. Приходько В.А., Оковитый С.В. Хемопревентивный и противоопухолевый потенциал адеметионина при хронических заболеваниях печени. Терапия. 2024;10(3):125–136. https://doi.org/10.18565/therapy.2024.3.125-136.
267. Noureddin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. World J Hepatol. 2020;12(2): 46–63. https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i2.46.
268. Chinese Medical Association Tuberculosis Branch. Guidelines for diagnosis and management of drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs (2024 version). Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2024;47(11):1069–1090. (In Chinese) https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338.
269. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Манзюк Л.В., Крейнина Ю.М., Кагония Л.М. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы p12-717 (применение Гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2016;27(2):142–156.
270. Vincenzi B., Russo A., Terenzio A., Galvano A., Santini D., Vorini F. et al. The use of SAMe in chemotherapy-induced liver injury. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;130:70–77. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.06.019.
271. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., Picardi A., Gentilucci U.V., Esposito V. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. Anticancer Res. 2003;23(6D):5173–5179.
272. Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови. Онкогематология. 2020;15(4):65–81. https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-4-65-81.
273. Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Эффективность Гептрала в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией. Опухоли женской репродуктивной системы. 2010;(2):47–52. https://doi.org/10.17650/1994-4098-2010-0-2-47-52.
274. Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I., Orlov E., Bolotnikova N. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. Int J Pharm Sci Res. 2014;5(12):5163–5169. https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-69
275. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Манзюк Л.В., Крейнина Ю.М., Кагония Л.М. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы p12-717 (применение Гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-

индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2016;27(2):142–156.
276. Суханов Д.С., Павлова М.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И. Сравнительная эффективность клинического применения реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. Антибиотики и химиотерапия. 2013;58(1-2):13–18.
277. Суханов Д.С. Антиоксидантные свойства ремаксола, реамберина и адеметионина при лекарственных поражениях печени у больных на фоне противотуберкулезной терапии. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013;76(4):45–48.
278. Суханов Д.С. Эффективность гепатопротекторного действия и оценка риска при использовании реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. Терапевтический архив. 2012;84(11):26–29.
279. Суханов Д.С., Павлова М.В., Виноградова Т.И. Клиническая эффективность инфузионных растворов на основе янтарной кислоты в терапии поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами. Туберкулез и болезни легких. 2013;90(8):050–056.
280. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Тактика ведения пациентов с онкологическими заболеваниями и лекарственными поражениями печени. Крымский терапевтический журнал. 2013;(1):71–82.
281. Скрыпник И.Н., Маслова А.С. Роль S-адеметионина в сопроводительной терапии острых миелобластных лейкемий. Світ медицини та біології. 2019;15(4):159–163. https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-4-70-159-163.
282. Скрипник І.М., Маслова А.С. Вплив S-адеметіоніну на вміст аргініну і його метаболітів у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію на фоні хіміотерапії. Семейная медицина. 2020;(3):20–23. https://doi.org/10.30841/2307-5112.3.2020.211188.
283. Угрюмова Е.В. Адеметионин в цитостатической терапии псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2010;(2):52–56.
284. Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., Tonini G. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. Expert Opin Drug Saf. 2011;10(3):345–349. https://doi.org/10.1517/14740338.2011.562888.
285. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., Tonini G. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. Support Care Cancer. 2012;20(1):135–139. https://doi.org/10.1007/s00520-010-1078-4.
286. Benić M.S., Nežić L., Vujić-Aleksić V., Mititelu-Tartau L. Novel Therapies for the Treatment of Drug-Induced Liver Injury: A Systematic Review. Front Pharmacol. 2022;12:785790. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.785790.
287. Liu Y.H., Da R.F., Xu H.B., Jiang Y., Xie H.P. Therapeutic efficacy of polyene phosphatidylcholine in patients with anti-tuberculosis agents-induced liver injury. J Prac Hepatol. 2021;24(02):228–231. https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5069.2021.02.020.
288. Osipova D., Kokoreva K., Lazebnik L., Golovanova E., Pavlov C., Dukhanin A. et al. Regression of Liver Steatosis Following Phosphatidylcholine Administration: A Review of Molecular and Metabolic Pathways Involved. Front Pharmacol. 2022;13:797923. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.797923.
289. Lei X., Zhang J., Xu Q., Li J., Qian Y., Zhang J. et al. Exploring the efficacy and safety of polyene phosphatidylcholine for treatment of drug-induced liver injury using the Roussel Uclaf causality assessment method: a propensity score matching comparison. J Int Med Res. 2021;49(8):3000605211039810. https://doi.org/10.1177/03000605211039810.

290. Li C., Yang X., Quan Y., Wu A., Wang Y. Network meta-analysis of different liver protective drugs in the treatment of drug-induced liver injury. Medicine (Baltimore). 2023;102(50):e36538. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000036538.
291. Пальгова Л.К., Борисова И.В., Жесткова Н.В., Тарасова М.А. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2017;66(2):14–23. https://doi.org/10.17816/JOWD66214-23.
292. Hisanaga M., Utsumi S., Miyamoto S., Okazaki A., Tsukamoto S. Abnormality of liver function in patients treated with antiepileptic drug and a trial of polyene phosphatidyl choline treatment for these patients. Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1980;34(3):318–319. https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1980.tb01551.x.
293. Lei P., Cao L., Zhang H., Fu J., Wei X., Zhou F. et al. Polyene phosphatidylcholine enhances the therapeutic response of oxaliplatin in gastric cancer through Nrf2/HMOX1 mediated ferroptosis. Transl Oncol. 2024;43:101911. https://doi.org/10.1016/j.tranon.2024.101911.
294. Гараева К.Г. Динамика печеночных проб у беременных с гепатитом неинфекционного генеза при назначении адеметионина. Казанский медицинский журнал. 2020;101(2):296–303. https://doi.org/10.17816/KMJ2020-296.
295. Butterworth R.F., Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic FattyLiver Disease. Dig Dis. 2019;37(1):63–68. https://doi.org/10.1159/000491429.
296. Canbay A., Sowa J.P. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy ofNon-alcoholic Fatty Liver Disease. Drugs. 2019;79(Suppl. 1):39–44. https://doi.org/10.1007/s40265-018-1020-5.
297. Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина. Consilium Medicum. 2018;20(12):110–116. https://doi.org/10.26442/20751753.2018.12.000019.
298. Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г. Перспективы применения Гепа-Мерц (L-орнитин-L-аспартат) для профилактики и лечения лекарственного поражения печени. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2009;(3):6–14.
299. Оковитый С.В., Надинская М.Ю., Маевская М.В., Гладков О.А., Васенина Е.Е., Гречишникова В.Р. и др. Резолюция экспертного совета «Орнитин в онкологической практике». Медицинский совет. 2025;(8):8–16. https://doi.org/10.21518/ms2025-237.
300. Бриштель М.В. Применение препарата L-орнитина — L-аспартат (Гепа-Мерц) для терапии гепатотоксичности при лечении злокачественных новообразований. Медицинские новости. 2024;(3):68–70. Режим доступа: https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=10089.
301. Скрыпник И.Н., Маслова А.С., Скрыпник Р.И. Влияние L-орнитина-L-аспартата на проявления минимальной печеночной энцефалопатии в динамике цитостатической терапии. Современная гастроэнтерология. 2018;(6):29–34. https://doi.org/10.30978/MG-2018-6-29.
302. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Жаркова М.С., Гречишникова В.Р. Цирроз и фиброз печени: клинические рекомендации. М.; 2025. 175 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/715_2.
303. Слюндин Д.Г., Алехнович А.В., Иванов В.Б., Ливанов А.С., Анучин В.В. Фармакологическая коррекция гипераммониемии при криминальных отравлениях клозапином. Medline.ru. 2010;11:518–525. Режим доступа: https://medline.ru/public/art/tom11/art43.html.
304. Остапенко Ю.Н., Иванов В.Б., Алехнович А.В., Ливанов А.С. Гипераммониемия при острых отравлениях психотропными средствами и возможность ее коррекции. Consilium Medicum. 2006;8(7):10–13.
305. Scheller A., Jacob U., Keilhauer R. Verbesserung der Zytostatikatoleranz durch Ornithinaspartat. Der Bayrische Internist. 1998;(1):54–60.

306. Солдатова Г.С., Поспелова Т.И., Чечерина А.А. Гипераммониемия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Гематология и трансфузиология. 2022;67(2):300–301.
307. Мацишевская И.В. Опыт использования ОРНИТОКСА (L-орнитин-L-аспартата) в практике отделения химиотерапии Винницкого областного клинического онкологического диспансера для оптимизации проведения химиотерапии. Клінічна Онкологія. 2011;4(4):1–3.
308. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор.Ру. 2015;12(113):30–33.
309. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Ч 2. Архивъ внутренней медицины. 2016;6(3):8–18. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18.
310. Оковитый С.В., Приходько В.А., Безбородкина Н.Н., Кудрявцев Б.Н. Гепатопротекторы: руководство для врачей. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 240 с..
311. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Таликова Е.В. Эффективность использования ремаксола в терапии сопровождения при запущенном туберкулезе. Антибиотики и химиотерапия. 2019;64(5-6):44–48. https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100030.
312. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Павленко Е.П., Таликова Е.В. Некоторые особенности терапии современного коморбидного туберкулеза. Антибиотики и химиотерапия. 2022;67(11-12):46–50. https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-46-50.
313. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Павленко Е.П., Таликова Е.В. Эффективность сукцинатсодержащего препарата в терапии сопровождения при лечении коморбидного туберкулеза в условиях пенитенциарного учреждения. Антибиотики и химиотерапия. 2020;65(9-10):32–36. https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-32-36.
314. Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А., Ситникова С.В., Марьехина О.А. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2015;(9):47–53.
315. Шевырева Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера. Антибиотики и химиотерапия. 2012;57(7-8):31–37.
316. Сас Е.И., Гриневич В.Б. Многокомпонентные инфузионные гепатопротекторы при лекарственном поражении печени. Медицинский совет. 2019;(3):84–88. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-84-88.
317. Павлов АИ, Балабанов АС, Бакирова ВЭ, Каракозов АГ, Андреев ДН, Молодова АИ, Еремин МН. Оценка эффективности гепатопротектора в лечении токсического (лекарственного) поражения печени. Медицинский совет. 2025;19(8):126–133. https://doi.org/10.21518/ms2025-232.
318. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Применение Ремаксола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015;4(6):35–37.
319. Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А. Опыт применения ремаксола при полихимиотерапии рака яичников. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020;9(6):39–44. https://doi.org/10.17116/onkolog2020906139.
320. Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М., Строженков М.М. Возможности ремаксола для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. Вопросы онкологии. 2013;59(3):369–374.
321. Дрогомирецкая Е.И., Трашков А.П., Балашов В.К., Бобраков М.А., Ерохина Е.А., Круглов А.Н. и др. Экспериментальный и клинический опыт применения Ремаксола как препарата сопровождения при противоопухолевом лечении. Эффективная фармакотерапия. 2018;(25):34–41.

322. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии колоректального рака. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016;5(1):42–46.
323. Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Венедиктова Ю.Б., Якубовская Р.И., Александрова Л.Н., Коваленко А.Л. Экспериментальное изучение ремаксола как препарата поддерживающей терапии при традиционной и высокодозной химиотерапии опухоли. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013;76(5):18–22. https://doi.org/10.30906/0869-2092-2013-76-5-18-22.
324. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Шульдяков А.А. Применение ремаксола в качестве гепатопротектора при длительной психофармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(4):43–46. https://doi.org/10.17116/jnevro201911901143.
325. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами. Российский медицинский журнал. 2009;(6):22–25.
326. Шевырева Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера. Антибиотики и химиотерапия. 2012;57(7-8):31–37.
327. Иванова М.И., Матякин Г.Г., Иванов В.М., Шейкин М.В., Коваленко А.Л., Петров А.Ю. Возможности сопроводительной терапии злокачественных новообразований орофарингеальной области. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2023;12(5):34–38. https://doi.org/10.17116/onkolog20231205134.
328. Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Ушкарева Э.В. Влияние ремаксола на эффективность стандартного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких. Терапевтический архив. 2016;88(3):73–78. https://doi.org/10.17116/terarkh201688373-78.
329. Матякин Г.Г., Иванов В.М., Иванова О.В., Шейкин М.М. Токсико-модифицирующее действие ремаксола при лечении местно-распространенного рака слизистой полости рта. Стоматология. 2013;92(6):12–15.
330. Туманян С.В., Верещак М.А., Горошинская И.А., Меньшенина А.П., Розенко Д.А., Орос О.В. и др. Функциональное состояние печени и профилактика синдрома эндогенной интоксикации у онкогинекологических больных, оперированных в условиях мультимодальной анестезии. Анестезиология и реаниматология. 2022;(5):46–52. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202205146.
331. Zhao T., Mao L., Yu Z., Hui Y., Feng H., Wang X. et al. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: Lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine. Int Immunopharmacol. 2021;91:107308. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107308.
332. Yao X.M., Wang B.L., Gu Y., Li Y. Effects of bicyclol on the activity and expression of CYP450 enzymes of rats after partial hepatectomy. Yao Xue Xue Bao. 2011;46(6):656–663.
333. Bao X., Liu G., Wang Y., Nie H., Zhao X., Qin Y., Gong X. Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. BMC Cancer. 2016;16:742. https://doi.org/10.1186/s12885-016-2767-2.
334. Liu X., Zhao M., Mi J., Chen H., Sheng L., Li Y. Protective Effect of Bicyclol on Anti-Tuberculosis Drug Induced Liver Injury in Rats. Molecules. 2017;22(4):524. https://doi.org/10.3390/molecules22040524.
335. Chen F., Zou H., Zhang P., Yan Y. Investigation on the in vitro metabolism of bicyclol using liver microsomes, hepatocytes and human recombinant cytochrome P450 enzymes. Xenobiotica. 2023;53(4):231–240. https://doi.org/10.1080/00498254.2023.2222385.
336. Li X., Zhou J., Chen S., Guan M., Wang Y., Zhao L. et al.. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. J Int Med Res. 2014;42(4):906–914. https://doi.org/10.1177/0300060514527058.

337. Naiqiong W., Liansheng W., Zhanying H., Yuanlin G., Chenggang Z., Ying G. et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. Med Sci Monit. 2017;23:5760–5766. https://doi.org/10.12659/msm.904090.
338. Niu H., Sanabria-Cabrera J., Alvarez-Alvarez I., Robles-Diaz M., Stankevičiūtė S., Aithal G.P. et al. Prevention and management of idiosyncratic drug-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. Pharmacol Res. 2021;164:105404. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105404.
339. Chu N.H., Li L., Zhang X., Gu J., Du Y.D., Cai C., Xiao H.P. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(4):475–480. https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0579.
340. Du Y., Gu J., Yang Y., Chen Y., Wang Y., Mei Z. et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with antituberculosis drug-induced liver injury. Int J Tuberc Lung Dis. 2024;28(1):6–12. https://doi.org/10.5588/ijtld.23.0038.
341. Wang X., Zhao S., Wang Q., Ma A. Protective Effect of Bicyclol on Anti-tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity: a Meta-Analysis. Chin J Dis Control Prev. 2018;22(4):390–395. https://doi.org/10.16462/j.cnki.zhjbkz.2018.04.016.
342. Tang J., Gu J., Chu N., Chen Y., Wang Y., Xue D. et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with idiosyncratic acute drug-induced liver injury: A multicenter, randomized, phase II trial. Liver Int. 2022;42(8):1803–1813. https://doi.org/10.1111/liv.15290.
343. Приходько В.А., Оковитый С.В. Возможности применения морфолиния тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума. Медицинский совет. 2024;18(23):94–103. https://doi.org/10.21518/ms2024-517.
344. Bielenichev I.F., Maslennikov S.O., Dobrelia N.V., Khromov O.S., Holovakha M.L., Ryzhenko V.P. et al. The role of adipose tissue cell elements in the regulation of the nitroxidergic system and possible ways of pharmacological modulation. Mod Med Technol. 2024;16(2):122–131. https://doi.org/10.14739/mmt.2024.2.299862.14.
345. Popazova O., Belenichev I., Bukhtiyarova N., Ryzhenko V., Oksenych V., Kamyshnyi A. Cardioprotective Activity of Pharmacological Agents Affecting NO Production and Bioavailability in the Early Postnatal Period after Intrauterine Hypoxia in Rats. Biomedicines. 2023;11(10):2854. https://doi.org/10.3390/biomedicines11102854.
346. Маевская М.В., Оковитый С.В., Приходько В.А. Морфолиния тиазотат в лечении заболеваний печени и сочетанном поражении печени и сердечно-сосудистой системы (описательный обзор). Медицинский совет. 2025;(8):64–71. https://doi.org/10.21518/ms2025-211.
347. Гречканев Г.О., Чурикова М.С. Влияние препарата Тиотриазолин® на функциональную активность печени, перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему крови у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза, длительно получающих антибактериальную терапию. Поликлиника. 2012;(4-1):67–70.
348. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Романцева Н.Э. Гепатопротекторные и антиоксидантные эффекты тиотриазолина при лечении больных туберкулезом легких. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013;(2):72–78.
349. Кольцов А.В., Тыренко В.В. Опыт лечения сердечной недостаточности как проявления кардиотоксичности химиотерапии у онкологических пациентов. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (33): 18–22. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-33-18-22
350. Топчий Н.В., Топорков А.С. Возможности применения Тиотриазолина в качестве средства метаболической терапии. РМЖ. 2015;23(15):890–894.
351. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Кампос Е.Д., Николенко Н.Ю., Севостьянова Т.А., Франчук И.М. Терапия предупреждения и купирования гепатотоксических реакций у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью. Туберкулез и болезни легких. 2025;103(2):13–21. http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-13-21.
352. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Приходько В.А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. Экспериментальная и

клиническая гастроэнтерология. 2022;(7):5–20. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20.
353. Ye Y.J., Yu J.P., Xu Y.M., Wang H., Xie Q. The Treatment Effect of Ursodeoxycholic Acid Combined with S-Adenosyl-L-Methionine on Drug-Induced Cholestatic Liver Injury. Chin Hepatol. 2017;22(12):1090–1093. https://doi.org/10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2017.12.007.
354. Wree A., Dechêne A., Herzer K., Hilgard P., Syn W.K., Gerken G., Canbay A. Steroid and ursodeoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. Digestion. 2011;84(1):54–59. https://doi.org/10.1159/000322298.
355. Onishi S., Tajika M., Bando H., Matsubara Y., Hosoda W., Muro K., Niwa Y. Ursodeoxycholic acid and bezafibrate were useful for steroid-refractory, immune-related hepatitis: a case report. J Med Case Rep. 2020;14(1):230. https://doi.org/10.1186/s13256-020-02541-3.
356. Wu J., Xie L.X., Xiu J. Short-term Efficacy of Polyene Phosphatidylcholine and Bicyclol Combination in Treatment of Gastric Cancer Patients with Chemotherapy-Induced Liver Injury. J. Prac Hepatol. 2020;23(5):666–669. https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5069.2020.05.016.
357. Wang H.X., Zhu Q.J., Zhang Y.J., Mao C. Efficacy of Acetylcysteine Combined with Magnesium Isoglycyrrhizinate in Treatment of Patients with Drug-Induced Liver Injuries. J. Prac Hepatol. 2020;23(2):227–230. https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5069.2020.02.020.
358. Bordbar M., Shakibazad N., Fattahi M., Haghpanah S., Honar N. Effect of ursodeoxycholic acid and vitamin E in the prevention of liver injury from methotrexate in pediatric leukemia. Turk J Gastroenterol. 2018;29(2):203–209. https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17521.
359. Stirnimann G., Robles-Díaz M. Role of Corticosteroids in Drug-Induced Liver Injury. A Systematic Review. Front Pharmacol. 2022;13:820724. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.820724.
360. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015;63(4):971–1004. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030.
361. Björnsson E.S., Medina-Cádiz I., Andrade R.J., Lucena M.L. Setting up criteria for drug-induced autoimmune-like hepatitis through a systematic analysis of published reports. Hepatol Commun. 2022;6(8):1895–1909. https://doi.org/10.1002/hep4.1959.
362. Wilkenfeld S.R., Lin C., Frigo D.E. Communication between genomic and non-genomic signaling events coordinate steroid hormone actions. Steroids. 2018;133:2–7. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.11.005.
363. Panettieri R.A., Schaafsma D., Amrani Y., Koziol-White C., Ostrom R., Tliba O. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. Trends Pharmacol Sci. 2019;40(1):38–49. https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.11.002.
364. Karkhanis J., Verna E.C., Chang M.S., Stravitz R.T., Schilsky M., Lee W.M., Brown R.S. Steroid use in acute liver failure. Hepatology. 2014;59(2):612–621. https://doi.org/10.1002/hep.26678.
365. Song F.J., Liu H.L., Sun Y., Xu T.J., Li D.Z., Wang H.B. et al. Prednisolone therapy accelerates recovery of severe drug-induced liver injury: A prospective, randomized controlled study. iLIVER. 2023;2(3):156–162. https://doi.org/10.1016/j.iliver.2023.06.001.
366. Niu H., Ma J., Medina-Caliz I., Robles-Diaz M., Bonilla-Toyos E., Ghabril M. et al. Potential benefit and lack of serious risk from corticosteroids in drug-induced liver injury: An international, multicentre, propensity score-matched analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2023;57(8):886–896. https://doi.org/10.1111/apt.17373.
367. Björnsson E.S., Vucic V., Stirnimann G., Robles-Díaz M. Role of Corticosteroids in Drug-Induced Liver Injury. A Systematic Review. Front Pharmacol. 2022;13:820724. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.820724.
368. Hu P.F., Wang P.Q., Chen H., Hu X.F., Xie Q.P., Shi J. et al. Beneficial effect of corticosteroids for patients with severe drug-induced liver injury. J Dig Dis. 2016;17(9):618–627. https://doi.org/10.1111/1751-2980.12383.

369. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J. 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(2):671–722. https://doi.org/10.1002/hep.31065.
370. Wang Q., Huang A., Wang J.B., Zou Z. Chronic Drug-Induced Liver Injury: Updates and Future Challenges. Front Pharmacol. 2021;12:627133. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.627133.
371. Peeraphatdit T.B., Wang J., Odenwald M.A., Hu S., Hart J., Charlton M.R. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. Hepatology. 2020;72(1):315–329. https://doi.org/10.1002/hep.31227.
372. Schneider B.J., Naidoo J., Santomasso B.D., Lacchetti C., Adkins S., Anadkat M. et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021;39(36):4073–4126. https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440.
373. Dougan M., Wang Y., Rubio-Tapia A., Lim J.K. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis and Hepatitis: Expert Review. Gastroenterology. 2021;160(4):1384–1393. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.063.
374. Li M., Wong D., Vogel A.S., Sack J.S., Rahma O.E., Hodi F.S. et al. Effect of corticosteroid dosing on outcomes in high-grade immune checkpoint inhibitor hepatitis. Hepatology. 2022;75(3):531–540. https://doi.org/10.1002/hep.32215.
375. Delire B., De Martin E., Meunier L., Larrey D., Horsmans Y. Immunotherapy and Gene Therapy: New Challenges in the Diagnosis and Management of Drug-Induced Liver Injury. Front Pharmacol. 2022;12:786174. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.786174.
376. De Martin E., Michot J.M., Papouin B., Champiat S., Mateus C., Lambotte O. et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. J Hepatol. 2018;68(6):1181–1190. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.033.
377. Gauci M.L., Baroudjian B., Zeboulon C., Pages C., Poté N., Roux O. et al. Immune-related hepatitis with immunotherapy: Are corticosteroids always needed? J Hepatol. 2018;69(2):548–550. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.034.
378. Haanen J., Obeid M., Spain L., Carbonnel F., Wang Y., Robert C. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(12):1217–1238. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001.
379. Omori G., Takada K., Murase K., Hayasaka N., Nakamura H., Iyama S. et al. Successful mycophenolate mofetil treatment of a patient with severe steroid-refractory hepatitis evoked by nivolumab plus ipilimumab treatment for relapsed bladder cancer. Clin Case Rep. 2020;9(2):654–659. https://doi.org/10.1002/ccr3.3597.
380. Iwamoto K., Ishitsuka Y., Tanaka R., Sekine I., Fujimoto M. Azathioprine combination therapy for steroid-refractory hepatic immune system-related adverse events. Eur J Dermatol. 2017;27(3):301–303. https://doi.org/10.1684/ejd.2017.2973.
381. Cheung V., Gupta T., Payne M., Middleton M.R., Collier J.D., Simmons A. et al. Immunotherapy-related hepatitis: real-world experience from a tertiary centre. Frontline Gastroenterol. 2019;10(4):364–371. https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101146.
382. Riveiro-Barciela M., Muñoz-Couselo E., Fernandez-Sojo J., Diaz-Mejia N., Parra-López R., Buti M. Acute liver failure due to immune-mediated hepatitis successfully managed with plasma exchange: New settings call for new treatment strategies? J Hepatol. 2019;70(3):564–566. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.020.
383. Hountondji L., Faure S., Palassin P., Pageaux G.P., Maria A.T.J., Meunier L. Ursodeoxycholic Acid Alone Is Effective and Safe to Treat Cholestatic Checkpoint Inhibitor-Induced Liver Injury. Liver Int. 2025;45(5):e70073. https://doi.org/10.1111/liv.70073.
384. Hama N., Abe R., Gibson A., Phillips E.J. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features

and Pathogenesis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(5):1155–1167.e5. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.004.
385. Wei B.M., Fox L.P., Kaffenberger B.H., Korman A.M., Micheletti R.G., Mostaghimi A. et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Part II diagnosis and management. J Am Acad Dermatol. 2024;90(5):911–926. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.02.073.
386. Ushigome Y., Kano Y., Ishida T., Hirahara K., Shiohara T. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. J Am Acad Dermatol. 2013;68(5):721–728. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.10.017.
387. Avancini J., Maragno L., Santi C.G., Criado P.R. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical features of 27 patients. Clin Exp Dermatol. 2015;40(8):851–859. https://doi.org/10.1111/ced.12682.
388. Shiohara T., Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. Allergol Int. 2019;68(3):301–308. https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.03.006.
389. Morita C., Yanase T., Shiohara T., Aoyama Y. Aggressive treatment in paediatric or young patients with drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is associated with future development of type III polyglandular autoimmune syndrome. BMJ Case Rep. 2018:bcr2018225528. https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225528.
390. Giri P.P., Roy S., Bhattyacharya S., Pal P., Dhar S. Dress syndrome with sepsis, acute respiratory distress syndrome and pneumomediastinum. Indian J Dermatol. 2011;56(6):763–765. https://doi.org/10.4103/0019-5154.91850.
391. Sato K., Hayashi M., Abe K., Fujita M., Takahashi A., Ohira H. Pembrolizumab-induced sclerosing cholangitis in a lung adenocarcinoma patient with a remarkable response to chemotherapy: a case report. Clin J Gastroenterol. 2020;13(6):1310–1314. https://doi.org/10.1007/s12328-020-01178-5.
392. Takinami M., Ono A., Kawabata T., Mamesaya N., Kobayashi H., Omori S. et al. Comparison of clinical features between immune-related sclerosing cholangitis and hepatitis. Invest New Drugs. 2021;39(6):1716–1723. https://doi.org/10.1007/s10637-021-01136-z.
393. Stein S., Henze L., Poch T., Carambia A., Krech T., Preti M. et al. IL-17A/F enable cholangiocytes to restrict T cell-driven experimental cholangitis by upregulating PD-L1 expression. J Hepatol. 2021;74(4):919–930. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.10.035.
394. Karnsakul W., Arkachaisri T., Atisook K., Wisuthsarewong W., Sattawatthamrong Y., Aanpreung P. Vanishing bile duct syndrome in a child with toxic epidermal necrolysis: an interplay of unbalanced immune regulatory mechanisms. Ann Hepatol. 2006;5(2):116–119.
395. Xie W., Wang Q., Gao Y., Pan C.Q. Vanishing bile duct syndrome with hyperlipidemia after ibuprofen therapy in an adult patient: a case report. BMC Gastroenterology. 2018:18:142. https://doi.org/10.1186/s12876-018-0869-9.
396. Sousa-Pimenta M., Martins Â., Estevinho L.M., Pinho Vaz C., Leite L., Mariz J. Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease (SOS/VOD) Primary Prophylaxis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Med. 2024;13(22):6917. https://doi.org/10.3390/jcm13226917.
397. Corbacioglu S, Topaloglu O, Aggarwal S. A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies of Defibrotide Prophylaxis for Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. Clin Drug Investig. 2022;42(6):465–476. https://doi.org/10.1007/s40261-022-01140-y.
398. Miller M.J., Fontana R.J. Acute liver failure: Do we have a consensus regarding management? Liver Transpl. 2024;30(12):1209–1211. https://doi.org/10.1097/LVT.0000000000000464.

399. Fontana R.J., Bari K. Acute liver failure. In: Schiff E.R., Maddrey W.C., Reddy K.R. (eds.). Schiff s diseases of the liver. John Wiley & Sons; 2017, pp. 411–431.
400. Stravitz R.T., Fontana R.J., Karvellas C., Durkalski V., McGuire B., Rule J.A. et al. Future directions in acute liver failure. Hepatology. 2023;78(4):1266–1289. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000458.
401. Amjad W., Thuluvath P., Mansoor M., Dutta A., Ali F., Qureshi W. N-acetylcysteine in non-acetaminophen-induced acute liver failure: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Prz Gastroenterol. 2022;17(1):9–16. https://doi.org/10.5114/pg.2021.107797.
402. Moosa M.S., Maartens G., Gunter H., Allie S., Chughlay M.F., Setshedi M. et al. A Randomized Controlled Trial of Intravenous N-Acetylcysteine in the Management of Anti-tuberculosis Drug-Induced Liver Injury. Clin Infect Dis. 2021;73(9):e3377–e3383. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1255.
403. Hu P.F., Xie W.F. Corticosteroid therapy in drug-induced liver injury: Pros and cons. J Dig Dis. 2019; 20(3):122–126. https://doi.org/10.1111/1751-2980.12697.
404. Yu Y.C., Mao Y.M., Chen C.W., Chen J.J., Chen J., Cong W.M. et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. Hepatol Int. 2017;11(3):221–241. https://doi.org/10.1007/s12072-017-9793-2.
405. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. J Hepatol. 2024;81(6):1040–1086. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.032.
406. World Health Organization (WHO). The Use of the WHO-UMC System for Standardised Case Causality Assessment. Available at: https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf.
407. Ganger D.R., Rule J., Rakela J., Bass N., Reuben A., Stravitz R.T. et al. Acute Liver Failure of Indeterminate Etiology: A Comprehensive Systematic Approach by An Expert Committee to Establish Causality. Am J Gastroenterol. 2018;113(9):1319. https://doi.org/10.1038/s41395-018-0160-2.
408. Germani G., Theocharidou E., Adam R., Karam V., Wendon J., O'Grady J. et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. J Hepatol. 2012;57(2):288–296. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.03.017.
409. Ozturk N.B., Herdan E., Saner F.H., Gurakar A. A Comprehensive Review of the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure. J Clin Med. 2023;12(23):7451. https://doi.org/10.3390/jcm12237451.
410. Reuben A., Tillman H., Fontana R.J., Davern T., McGuire B., Stravitz R.T. et al. Outcomes in Adults With Acute Liver Failure Between 1998 and 2013: An Observational Cohort Study. Ann Intern Med. 2016;164(11):724–732. https://doi.org/10.7326/M15-2211.
411. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть I). Трансплантология. 2011;(1):13–21. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2011-0-1-13-21.
412. Rao A., Rule J.A., Hameed B., Ganger D., Fontana R.J., Lee W.M. Secular Trends in Severe Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in North America: An Update From the Acute Liver Failure Study Group Registry. Am J Gastroenterol. 2022;117(4):617–626. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001655.
413. Fontana R.J., Bjornsson E.S., Reddy R., Andrade R.J. The Evolving Profile of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(8):2088–2099. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.12.040.
414. Wendon J., Cordoba J., Dhawan A., Larsen F.S., Manns M., Samuel D. et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol. 2017;66(5):1047–1081. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003.
415. Bernal W., Wendon J. Acute liver failure. N Engl J Med. 2013;369(26):2525–2534. https://doi.org/10.1056/NEJMra1208937.

416. Dawwas M.F., Gimson A.E., Lewsey J.D., Copley L.P., van der Meulen J.H. Survival after liver transplantation in the United Kingdom and Ireland compared with the United States. Gut. 2007;56(11):1606–1113. https://doi.org/10.1136/gut.2006.111369.
417. Ozturk N.B., Bartosek N., Toruner M.D., Mumtaz A., Simsek C., Dao D. et al. Approach to Liver Transplantation: Is There a Difference between East and West? J Clin Med. 2024;13(7):1890. https://doi.org/10.3390/jcm13071890.
418. Abaalkhail F.A., Al Sebayel M.I., Shagrani M.A., O'Hali W.A., Almasri N.M., Alalwan A.A. et al. Clinical Practice Guidelines for Liver Transplantation in Saudi Arabia. Saudi Med J. 2021;42(9):927–968. https://doi.org/10.15537/smj.2021.42.9.20210126.
419. Qiao F., Chen Q., Lu W., Fang N. Plasma exchange treats severe intrahepatic cholestasis caused by dacomitinib: A case report. Medicine (Baltimore). 2022;101(27):e29629. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000029629.
420. Lubarska M., Hałasiński P., Hryhorowicz S., Mahadea D.S., Łykowska-Szuber L., Eder P. et al. Liver Dangers of Herbal Products: A Case Report of Ashwagandha-Induced Liver Injury. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(5):3921. https://doi.org/10.3390/ijerph20053921.
421. Aydemir S., Ustundag Y., Bayraktaroglu T., Tekin I.O., Peksoy I., Unal A.U. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil: a case report with treatment emphasis on the use of plasmapheresis. J Clin Apher. 2005;20(4):235–238. https://doi.org/10.1002/jca.20063.
422. Tan E.X., Wang M.X., Pang J., Lee G.H. Plasma Exchange in Patients with Acute and Acute-On-Chronic Liver Failure: A Systematic Review. World J. Gastroenterol. 2020;26:219–245. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i2.219.
423. Liu C.T., Chen T.H., Cheng C.Y. Successful treatment of drug-induced acute liver failure with high-volume plasma exchange. J Clin Apher. 2013;28(6):430–434. https://doi.org/10.1002/jca.21291.
424. Rong J., Xie Z., Chen E., Ma S., Zhang S., Zhao Y. et al. Fructus Psoraleae-Induced Severe Liver Injury and Treatment With Two Artificial Liver Support Systems: A Case Series Study. Ther Apher Dial. 2020;24(3):324–332. https://doi.org/10.1111/1744-9987.13438.
425. Sachan D., Verghese J., Saha S., Ilankumaran K., Rela M. (). Role of Therapeutic Plasma Exchange (TPE) in Patients with Drug Induced Liver Injury. Vox Sang. 2017;112(S1):5–295. https://doi.org/10.1111/vox.12530.
426. Singh K.A., Kumar S.E., Zachariah U.G., Daniel D., David V., Subramani K. et al. Single-Centre Experience With Low-Volume Plasma Exchange and Low-Dose Steroid to Treat Patients With Idiosyncratic Drug-Induced Acute Liver Failure. J Clin Exp Hepatol. 2024;14(2):101303. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.11.003.
427. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Ахмедов В.А., Вологжанина Л.Г., Гладков О.А., Гречишникова В.Р. и др. Гепатотропная терапия при лекарственных поражениях печени (совещание экспертов). Пермский медицинский журнал. 2025;42(3):58–74. https://doi.org/10.17816/pmj42358-74.
428. Chinese Medical Association Tuberculosis Branch Guidelines for diagnosis and management of drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs (2024 version). Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2024;47(11):1069–1090. (In Chinese) https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338.
429. Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Бояринцев В.В. Экстракорпоральные методы детоксикации у больных с печеночной недостаточностью: тридцать лет спустя. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024;(2):110–116. https://doi.org/10.48612/cgma/ufpr-z5m7-m2ta.
430. Narayanan M., Vora R.S., Flynn M.M., Subramanian R.M. The Efficacy of Albumin Dialysis in the Treatment of Severe Cholestatic Drug-Induced Liver Injury. Crit Care Explor. 2022;4(8):e0752. https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000752.
431. Stüben B.O., Hoyer D.P., Radunz S., Saner F., Schmidt H., Baba H.A. et al. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in a Healthy Patient following PCSK9-Inhibitor Injection. Case Reports Hepatol. 2024:5556907. https://doi.org/10.1155/2024/5556907.

432. Mertens J.E., Bömmer M.T.C., Regier M.B., Gabriëls G., Pavenstädt H., Grünewald I. et al. Liver Injury after Selective Androgen Receptor Modulator Intake: A Case Report and Review of the Literature. Z Gastroenterol. 2024;62(6):935–943. https://doi.org/10.1055/a-2165-6323.
433. Díaz F.C., Sáez-González E., Benlloch S., Álvarez-Sotomayor D., Conde I., Polo B. et al. Albumin dialysis with MARS for the treatment of anabolic steroid-induced cholestasis. Ann Hepatol. 2016;15(6):939–943. https://doi.org/10.5604/16652681.1222114.
434. Bellmann R., Feistritzer C., Zoller H., Graziadei I.W., Schwaighofer H., Propst A. et al. Treatment of intractable pruritus in drug induced cholestasis with albumin dialysis: a report of two cases. ASAIO J. 2004;50(4):387–391. https://doi.org/10.1097/01.mat.0000132552.58214.00.
435. Halegoua-DeMarzio D., Navarro V. Challenges in herbal-induced liver injury identification and prevention. Liver Int. 2025;45(3):e16071. https://doi.org/10.1111/liv.16071.
436. Regev A., Avigan M.I., Kiazand A., Vierling J.M., Lewis J.H., Omokaro S.O. et al. Best practices for detection, assessment and management of suspected immune-mediated liver injury caused by immune checkpoint inhibitors during drug development. J Autoimmun. 2020;114:102514. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102514.
437. FDA Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. Silver Spring, MD, 2019.
438. Papay J.I., Clines D., Rafi R., Yuen N., Britt S.D., Walsh J.S., Hunt C.M. Drug-induced liver injury following positive drug rechallenge. Regul Toxicol Pharmacol. 2009;54(1):84–90. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.03.003.
439. Cajanding R.J.M. MDMA-Associated Liver Toxicity: Pathophysiology, Management, and Current State of Knowledge. AACN Adv Crit Care. 2019;30(3):232–248. https://doi.org/10.4037/aacnacc2019852.
440. Weber S., Gerbes A.L. Update on herbal and dietary supplement-induced liver injury: current gaps and future directions. Hepatobiliary Surg Nutr. 2023;12(5):752–755. https://doi.org/10.21037/hbsn-23-329.
441. Ye J.H., Ho Y.F., On A.W., Chen W.W., Huang Y.M., Huang W.I., Tang Y.W. Trends in reporting drug-associated liver injuries in Taiwan: a focus on amiodarone. Int J Clin Pharm. 2018;40(4):911–920. https://doi.org/10.1007/s11096-018-0698-5.
442. Uetake H., Sugihara K., Muro K., Sunaya T., Horiuchi-Yamamoto Y., Takikawa H. Clinical Features of Regorafenib-induced Liver Injury in Japanese Patients From Postmarketing Experience. Clin Colorectal Cancer. 2018;17(1):e49–e58. https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.09.004.
443. Björnsson E.S., Andrade R.J. Long-term sequelae of drug-induced liver injury. J Hepatol. 2022;76(2):435–445. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.10.011.
444. Cheng H.S., Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. Psoriasis (Auckl). 2018;8:21–29. https://doi.org/10.2147/PTT.S141629.
445. Neri S., Signorelli S. Role of Ademetionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporine-Induced Cholestasis. Clin Drug Invest 2002;22(3):191–195. https://doi.org/10.2165/00044011-200222030-00006.
446. Горошко А.И., Щелкунов А.И., Симонова Н.В. Клиническая эффективность ремаксола для профилактики гепатотоксических осложнений противотуберкулезной химиотерапии. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2025;88(3):22–28. https://doi.org/10.30906/0869-2092-2025-88-3-22-28.
447. Akkahadsee P., Sawangjit R., Phumart P., Chaiyakunapruk N., Sakloetsakun D. Systematic review and network meta-analysis of efficacy and safety of interventions for preventing anti-tuberculosis drug induced liver injury. Sci Rep. 2023;13(1):19880. https://doi.org/10.1038/s41598-023-46565-3.
448. Cheng S.L. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. Eur Respir J. 2016;48(Suppl. 60):PA2716. https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA2716.

449. Chen S., Guan M., Wang Y., Zhao L., Ying H., Zhou Y. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. J Int Med Res. 2014;42(4):906–914. https://doi.org/10.1177/0300060514527058.
450. Shang W., Feng Y., Li J., Wang X., Xie H., Feng G. Effect of Bicyclol Tablets on Drug Induced Liver Injuries after Kidney Transplantation. Open Med (Wars). 2017;12:62–69. https://doi.org/10.1515/med-2017-0012.
451. Kojima M., Kamoi K., Ukimura O., Fujito A., Nakao M., Tanaka S. et al. Clinical utility of ursodeoxycholic acid in preventing flutamide-induced hepatopathy in patients with prostate cancer: a preliminary study. Int J Urol. 2002;9(1):42–46. https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2002.00412.x.
452. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и (или) желчевыводящих путей с помощью урсодеоксихолевой кислоты. Терапевтический архив. 2014;86(12):48–52.
453. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):94–152. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152.
454. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024;81(3):492–542. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031.
455. García D.S., Saturansky E.I., Poncino D., Martínez-Artola Y., Rosenberg S., Abritta G. et al. “Hepatic toxicity by methotrexate with weekly single doses associated with folic acid in rheumatoid and psoriatic arthritis. What is its real frequency?”. Ann Hepatol. 2019;18(5):765–769. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.01.011.
456. Shea B., Swinden M.V., Tanjong Ghogomu E., Ortiz Z., Katchamart W., Rader T. et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(5):CD000951. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000951.pub2.
457. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.
458. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/.
459. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология». Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. № 2664. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141611/.
460. Алыева А.А., Никитин И.Г., Архипов А.В. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы. Лечебное дело. 2018; 2:74–85. https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018- 12005.

461. Денисова Е.В., Дворянкова Е.В., Плиева К.Т., Соболев В.В., Корсунская И.М. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом. Эффективная фармакотерапия. Дерматология и дерматокосметология. 2018 29(9): 85-88.
462. Новикова Т.И., Новиков В.С. Опыт применения препарата «Фосфоглив» в терапии поражения печени на фоне химиотерапии легких // Туберкулез и болезни легких / IX Съезд фтизиатров России: материалы конференции. – 2011. - № 5. – С. 768; № 1:26-30
463. Оковитый С.В., Никитин И.Г. Анализ безопасности применения глицирризиновой кислоты у человека. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 92–103.https://doi.org/ 10.33978/2307-3586-2023-19-8-92-103.
464. Ковалева Е.А., Оковитый С.В. Оценка эффективности и безопасности сукцинатов при лекарственных поражениях печени: систематический обзор. Медицинский совет. 2025;19(15):10–25. https://doi.org/10.21518/ms2025-325.
465. Ziogas D.C., Gkoufa A., Cholongitas E., Diamantopoulos P., Anastasopoulou A., Ascierto P.A., Gogas H. When steroids are not enough in immune-related hepatitis: current clinical challenges discussed on the basis of a case report. J Immunother Cancer. 2020; 8(2): e001322. https://doi.org/ :10.1136/jitc-2020-001322.
466. Martínez-Cabriales S.A., Rodríguez-Bolaños F., Shear N.H. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DReSS): How Far Have We Come? Am J Clin Dermatol. 2019; 20(2): 217-236. https://doi.org/10.1007/s40257-018-00416-4.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Руководители рабочей группы:

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Президент Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Российского общества по изучению печени (РОПИП), Научного сообщества по изучению микробиома человека (НСОИМ). Конфликт интересов отсутствует.

Драпкина Оксана Михайловна — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ), президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Конфликт интересов отсутствует.

Секретариат рабочей группы:

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Вице-президент Российского общества по изучению печени (РОПИП), член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Европейской ассоциации по изучению печени (EASL). Конфликт интересов отсутствует.

Райхельсон Карина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП), член Европейской ассоциации по изучению печени (EASL). Конфликт интересов отсутствует.

Оковитый Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП), член Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), член МОО «Ассоциация клинических фармакологов». Конфликт интересов отсутствует.

Хлынова Ольга Витальевна — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП), член Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), член Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Конфликт интересов отсутствует.

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП). Конфликт интересов отсутствует.

Гладков Олег Александрович — доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского центра «Эвимед», главный внештатный специалист по химиотерапии Челябинской области. Член Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Конфликт интересов отсутствует.

Гречишникова Василиса Романовна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП). Конфликт интересов отсутствует.

Деева Татьяна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП), член Научного сообщества по изучению микробиома человека (НСОИМ). Конфликт интересов отсутствует.

Рабочая группа:

Алексеенко Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП). Конфликт интересов отсутствует.

Ахмедов Вадим Адильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Президент МОО «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», член Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) Конфликт интересов отсутствует.

Бакулина Наталья Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор, проректор по науке и инновационной деятельности, зав. кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член МОО «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад». Конфликт интересов отсутствует.

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, врач высшей категории, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член правления Санкт-Петербургского научного общества терапевтов им. С. П. Боткина, член правления Всероссийского научного общества гастроэнтерологов, член правления Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА). Конфликт интересов отсутствует.

Вологжанина Людмила Георгиевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии №1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

Голованова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), член Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Конфликт интересов отсутствует.

Глушенков Дмитрий Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий приемным отделением Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Член Российского общества по изучению печени (РОПИП). Конфликт интересов отсутствует.

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

Игумнова Оксана Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии №1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

Ивашкин Константин Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП), член Научного сообщества по изучению микробиома человека (НСОИМ). Конфликт интересов отсутствует.

Козлова Ирина Вадимовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА). Конфликт интересов отсутствует.

Кондрашина Элина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Член Санкт-Петербургского научного общества терапевтов им. С. П. Боткина. Конфликт интересов отсутствует.

Лазебник Леонид Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), член Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Конфликт интересов отсутствует.

Маев Игорь Вениаминович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА). Конфликт интересов отсутствует.

Марченко Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Член Российского общества по изучению печени (РОПИП). Конфликт интересов отсутствует.

Надинская Мария Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП). Конфликт интересов отсутствует.

Новик Алексей Викторович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Конфликт интересов отсутствует.

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА). Конфликт интересов отсутствует.

Пазенко Екатерина Владимировна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Российского общества по изучению печени (РОПИП), член Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL). Конфликт интересов отсутствует.

Пирогова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы». Конфликт интересов отсутствует.

Прашнова Мария Константиновна — кандидат медицинских наук, ассистент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Российского общества по изучению печени (РОПИП). Конфликт интересов отсутствует.

Приходько Вероника Александровна — кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Российского общества по изучению печени (РОПИП), член Российского научного общества фармакологов (РНОФ). Конфликт интересов отсутствует.

Саенко Анна Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

Тарасова Лариса Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Член президиума Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Конфликт интересов отсутствует.

Тихонова Татьяна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

Ткаченко Петр Евгеньевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП). Конфликт интересов отсутствует.

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской теарпии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный университет».

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА). Конфликт интересов отсутствует.

Цыганова Юлия Вадимовна — кандидат медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе ЛПП, познакомить с применяемыми в настоящее время алгоритмами оценки тяжести заболевания, прогноза и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендации

1. Врачи-гастроэнтерологи.
2. Врачи общей практики (семейные врачи).
3. Врачи-терапевты.
4. Врачи-онкологи.

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 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
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 метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай — контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта

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 1 раз в 3 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

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. 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» (зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 № 54588).
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2012 № 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “Гастроэнтерология”» (зарегистрировано в Минюсте России 21.01.2013 № 2664).
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.12.2022 № 810н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при циррозе и фиброзе печени (диагностика и лечение)».
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

Таблица 4. Основные факторы риска развития ЛПП [10]

Фактор	Значение фактора для развития ЛПП
Возраст	Определяет восприимчивость к ЛПП, вторичным по отношению к конкретным ЛС, и фенотип ЛПП (например, пожилой возраст — фактор риска ЛПП при приеме изониазида**, молодой возраст — при приеме вальпроевой кислоты** и НПВП)

Женский пол	Более высокий риск ЛПП с ОПН, гепатоцеллюлярного типа ЛПП
Этническая принадлежность	Определяет восприимчивость к ЛПП, вторичным по отношению к отдельным ЛС
Избыточное регулярное употребление алкоголя	Повышает риск ЛПП, связанных с отдельными ЛС (изониазид**, галотан**, парацетамол**, дулоксетин, вальпроевая кислота**, анаболические стероиды)
Компоненты метаболического синдрома (НАЖБП, сахарный диабет)	Повышает риск ЛПП, связанных с тамоксифеном**
Хронический гепатит В и С	Повышает риск ЛПП, связанных с антиретровирусной и противотуберкулезной терапией

Таблица 5. Категории экспертной оценки при оценке причинно-следственных связей в диагностике ЛПП (AASLD, 2023) [2]

Оценка причинности	Вероятность (%)	Описание
Определенное без сомнений	Более 95	Четкие и убедительные данные
Весьма вероятное	75–95	Четкие и убедительные данные, но не до конца определенные
Вероятное	50–74	Большинство данных подтверждают причинно-следственную связь
Возможное	25–49	Большинство данных не предполагают причинно-следственной связи, но вероятность остается
Маловероятное	Менее 25	Причинно-следственная связь очень маловероятна, более вероятна альтернативная этиология
Недостаточно данных	Изучается	Отсутствие ключевых данных

Таблица 6. Некоторые противоопухолевые препараты и рекомендации по модификации доз при развитии гепатотоксичности

Препарат	Фармакологический класс препарата, применение	Предостережения	Повышение показателей печеночной панели	Модификация дозы

Селперкатиниб	Ингибиторы протеинкиназ / различные солидные опухоли (легких, щитовидной железы)	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ и АСТ перед началом терапии и каждые 2 нед. в течение первых 3 мес. лечения, затем 1 раз каждый месяц	Серьезные НР со стороны печени в 2,6% случаев. Повышение АЛТ до G3–4 в 9% случаев. Повышение АСТ до G3–4 в 8% случаев. Повышение билирубина до G3–4 в 2% случаев	АСТ или АЛТ уровня G3–4: воздержаться от дозы до G1 или исходного уровня. Снизить дозу на 2 уровня и контролировать АЛТ/АСТ еженедельно. Увеличить на 1 уровень дозы минимум через 2 нед.
Капматиниб	Ингибиторы протеинкиназ / метастатический немелкоклеточный рак легкого	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ и АСТ перед началом терапии и каждые 2 нед. в течение первых 3 мес. лечения, затем 1 раз каждый месяц	Повышение уровня АЛТ до G3–4=8%, повышение уровня АСТ до уровня G3–4=4,9%	АСТ или АЛТ уровня G3 без повышения билирубина: приостановить прием препарата до восстановления исходного уровня трансаминаз. АСТ или АЛТ уровня G4, присутствуют критерии закона Хая: прекратить прием препарат без возобновления
Энтректиниб	Ингибиторы протеинкиназ / распространенный немелкоклеточный рак легкого	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ и АСТ перед началом терапии и каждые 2 нед. в течение первых 3 мес. лечения, затем 1 раз каждый месяц	Повышение уровня АЛТ до G3–4=2,9%, повышение уровня АСТ до уровня G3–4=2,7%	АЛТ или АСТ уровня G3–4: приостановить прием препарата до восстановления уровня трансаминаз до уровня G1 или исходного уровня, возобновить в той же дозе, если событие G3 разрешилось в течение 4 нед. Или возобновить в уменьшенной

				дозе при повторных повышениях до G3 или повышении до G4. При повторяющихся повышениях АЛТ/АСТ до G4, присутствии критериев закона Хая прекратить прием препарат без возобновления
Полатузумаб ведотин**	Прочие моноклональные антитела (CD79b-таргетный конъюгат «антитело — лекарство» / диффузная В-крупноклеточная лимфома)	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня трансаминаз и билирубина	В комбинации с R-CHP повышение уровня трансаминаз наблюдалось в 10,6% случаев, преимущественно G1–2, реже G3. G4–5 не наблюдалось. В комбинации с R-CHOP повышение уровня трансаминаз наблюдалось в 7,3% случаев	Необходимо воздержаться от введения препарата при уровне билирубина >1,5 ВГН. Коррекция дозы не требуется при уровне билирубина <1, 5 ВГН и повышении уровня АСТ
Ларотректиниб	Ингибиторы протеинкиназ / солидные опухоли со слиянием генов NTRK без мутации резистентности, метастатические без возможности хирургической резекции, без удовлетворительных альтернативных методов лечения	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ и АСТ каждые 2 нед. в течение первого месяца лечения, затем 1 раз ежемесячно и по показаниям	Повышение уровня АЛТ и АСТ уровня G1 наблюдается в 18 и 19% случаев соответственно, уровня G2 — 5% случаев, G3–4 — до 3% случаев.	Необходимо снизить начальную дозу на 50% у пациентов с ЦП Child-Pugh B и C. Необходимо приостановить применение и изменить дозировку препарата под контролем лабораторных показателей или навсегда прекратить прием препарата

				в зависимости от степени тяжести гепатотоксичности
Биниметиниб	Ингибиторы протеинкиназ / совместно с ингибитором серин-треонинкиназы B-Raf (BRAF), нерезектабельная или метастатическая меланома с мутациями BRAF V600E или V600K	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня показателей печеночной панели до, во время лечения и при наличии показаний	В комбинации с энкорафенибом АЛТ повышалась до G3–4 в 6% случаев, АСТ — до G3–4 в 2,6%. ЩФ — до G3–4 в 0,5% случаев	При повышении АЛТ и АСТ уровня G2 коррекции терапии не требуется; если в течение 2 нед. не наступает улучшение, прекратить лечение до улучшения состояния до G0–1 или до уровня, предшествующего лечению / базового, а затем возобновить в той же дозе. Повышение уровня АСТ или АЛТ G3–4: при первом случае G3–4 (или рецидиве G2) приостановить лечение на ≤4 нед.; если уровень трансаминаз снизится до G0–1 или до уровня, предшествующего лечению / базового, возобновить в той же дозе; если улучшения не будет, отменить препарат. При повторных событиях рассмотреть возможность постоянного прекращения

				лечения. Для пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью рекомендуемая доза составляет 30 мг 2 раза в сутки
Абемациклиб**	Ингибиторы протеинкиназ / распространенный или метастатический РМЖ (HR+, HER–)	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ, АСТ и общего билирубина перед началом терапии каждые 2 нед. в течение первых 2 мес., ежемесячно в течение следующих 2 мес. и затем в соответствии с клиническими показаниями	Повышение уровня АЛТ и АСТ до G3–4 при применении в комбинации с фулвестрантом наблюдалость в 6,1 и 4,2% случаев соответственно	Повышение АЛТ и АСТ до G1–2 — коррекции доз не требуется. При повышении АЛТ и АСТ до G3: отмена препарата до восстановления уровня трансаминаз до G0–1 или до уровня, предшествующего лечению / базового, затем возобновить прием в уменьшенной до предшествующего уровня дозе. Повышение АЛТ и АСТ до G4 или присутствуют критерии закона Хая: прекратить прием препарат без возобновления

НР– нежелательные реакции, ВГН — верхняя граница нормы

Таблица 7. Эффективность гепатотропных препаратов (А 05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей) в лечении и профилактике ЛПП.

Эффективность #ацетилцистеина в лечении ЛПП [206, 207, 221–227]**			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	ЛС (причина ЛПП), для которых недостаточно данных

1	Анальгетики и антипиретики (N02B)	Парацетамол** (1 ККИ [Keays, 1991], 4 СО [Chiew, 2018, Stine, 2016, Licata, 2022, Buckley, 2007])	
2	Противогрибковые препараты системного действия (J02)		Кетоконазол (1 СО [Niu, 2022])
3	Противоопухолевые препараты (L01)		Циклофосфамид**, бусульфан**, флударабин**[1] (1 РКИ [Barkholt, 2008]), меркаптопурин** (1 РКИ [van Asseldonk, 2024])
4	Иммунодепрессанты (L04)		Иммуноглобулин антитимоцитарный** (1 РКИ [Barkholt, 2008]); азатиоприн**
5	Препараты для лечения заболеваний сердца (CO1)		Амиодарон** (1 СО [Jaiswal, 2018])
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, , ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СО — систематический обзор, 1 — в комбинации с лучевой терапией, аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.			
Эффективность #ацетилцистеина в профилактике ЛПП [228–232]**			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	–
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Изониазид**, рифампицин**, пиразинамид**, этамбутол** (2 РКИ [Baniasadi, 2010, Farazi, 2015]; 1 МА [Singh, 2020]); противотуберкулезные препараты (2 РКИ [Ahmed, 2020, Sukumaran, 2023])	–
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, МА — метаанализ.			
Эффективность #левокарнитина в лечении ЛПП [233, 240]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	–
1	Противоэпилептические препараты (N03)	Вальпроевая кислота** (1 РКИ [Tincu, 2016], 1 СО [Perrott, 2010])	–
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СО — систематический обзор.			
Эффективность #левокарнитина в профилактике ЛПП [241]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	–

1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Изониазид**, рифампицин**, пиразинамид**, этамбутол** (1 РКИ [Hatamkhani, 2014])	–
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, РКИ — рандомизированное клиническое исследование.			
Эффективность #УДХК в лечении ЛПП [224, 242, 245, 247, 249, 255–258]**			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	ЛС (причина ЛПП), для которых недостаточно данных
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Цефтриаксон** (1 ККИ [Овчаренко 2013]); азитромицин** [Stepanov, 2021]; противотуберкулезные препараты (1 РКИ [Борзакова, 2012, Борзакова, 2016]); амоксициллин + клавулановая кислота**, рифампицин**, изониазид**, пиразинамид** [Bessone, 2024]	Амоксициллин + клавулановая кислота** (2 СО [Niu, 2022, Robles-Díaz, 2022]); Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]** (1 СО [Niu, 2022])
2	Противогрибковые препараты системного действия (J02)		Тербинафин (1 СО [Robles-Díaz, 2022])
3	Противоопухолевые препараты (L01)		Пембролизумаб**, брентуксимаб ведотин** (1 СО [Robles-Díaz, 2022])
4	Гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов (H), Половые гормоны и модуляторы функции половых органов (G03), Анаболические стероиды (A14A)		Тестостерон**, нандролон**, тиамазол**, флутамид** (1 СО [Robles-Díaz, 2022])
5	Антигипертензивные средства (C02)		Бозентан** (1 СО [Robles-Díaz, 2022])
6	ЛС, влияющие на нервную систему (N)		Галоперидол**, амитриптилин**, фенитоин**, сертралин** (1 СО [Robles-Díaz, 2022])
7	Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (M01A)		Напроксен (1 СО [Robles-Díaz, 2022])
8	Иммунодепрессанты (L04)	Метотрексат** (1 РКИ [Максимова, 2015])	–
9	Бифосфонаты (M05BA)		Ибандроновая кислота (1 СО [Robles-Díaz, 2022])

Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, НПВП — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СО — систематический обзор.			
Эффективность #УДХК в профилактике ЛПП [259–264]**			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	ЛС (причина ЛПП), для которых недостаточно данных
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Амоксициллин**, кларитромицин** (1 РКИ [Андреев, 2020])	
2	Противоопухолевые препараты (L01); Кортикостероиды системного действия (H02A)	Винкристин**, даунорубицин**, аспарагиназа**, циклофосфамид**, цитарабин**, меркаптопурин**, метотрексат**, этопозид**, иматиниб**, метилпреднизолон**, дексаметазон** (1 РКИ [Mohammed Saif, 2012]); преднизолон**, доксорубицин**, винкристин**, аспарагиназа**, метотрексат** (1 ККИ [Скрипник, 2020]);	Меркаптопурин** (2 РКИ [Mohammed Saif, 2012, Bordbar, 2018]); преднизолон** (1 ККИ [Скрипник, 2020], 2 РКИ [Bordbar, 2018])
3	Противоэпилептические препараты (N03)	Вальпроевая кислота** (1 РКИ [Shahramanian, 2020])	–
4	Ингибиторы протонного насоса (A02BC); Препараты для лечения угревой сыпи системного действия (D10B)	Эзомепразол** (1 РКИ [Андреев, 2020]); изотретиноин (1 РКИ [Леденцова, 2020])	–
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СО — систематический обзор.			
Эффективность адеметионина в лечении ЛПП [267, 269, 271, 274, 276–280]**			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	–
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Изониазид**, рифампицин**, пиразинамид**, этамбутол**, стрептомицин**, протионамид**, циклосерин**, аминосалициловая кислота**, левофлоксацин**, ципрофлоксацин**, канамицин**, амикацин**, рифабутин** (1 ККИ [Суханов, 2012, Суханов, 2013а, Суханов, 2013б]); противотуберкулезные препараты (1 РКИ [Суханов, 2013в])	–

2	Противоопухолевые препараты (L01)	Доксорубицин**, циклофосфамид**, фторурацил**, винкристин**, паклитаксел**, карбоплатин**, этопозид**, метотрексат**, цисплатин**, цитарабин**, прокарбазин**, ритуксимаб**, бортезомиб** (1 СО [Noureddin, 2020]; 1 НП [Снеговой, 2015]); неуточненные (1 ККИ [Кляритская, 2013]); оксалиплатин**, иринотекан**, фторурацил**, циклофосфамид**, метотрексат** (1 НКИ [Santini, 2003])	–
3	Иммунодепрессанты (L04); Кортикостероиды системного действия (H02A)	Циклоспорин**, лефлуномид**, бетаметазон**, дексаметазон** (1 СО [Noureddin, 2020]); метотрексат**, кортикостероиды системного действия (1 НКИ [Perlamutrov, 2014])	–
4	Гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов (H), Половые гормоны и модуляторы функции половых органов (G03), Анаболические стероиды (A14A)	Неуточненные (1 ККИ [Кляритская, 2013])	–
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, НКИ — нерандомизированное клиническое исследование, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СО — систематический обзор, НП — наблюдательная программа.			
Эффективность #адеметионина в профилактике ЛПП [270, 281–286]**			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	ЛС (причина ЛПП), для которых недостаточно данных
1	Противоопухолевые препараты (L01)	Цитарабин**, антрациклины и родственные соединения, этопозид** (1 ККИ [Скрыпник, 2019]); флударабин**, циклофосфамид**, ритуксимаб**, бендамустин**, винкристин**, преднизолон** (1 ККИ [Скрипник, 2020]); бевацизумаб**, оксалиплатин**,	Бевацизумаб**, оксалиплатин** (1 СО [Benić, 2022])

		капецитабин**, фторурацил** (НКИ [Vincenzi, 2011, 2012, 2018])	
2	Иммунодепрессанты (L04)	Метотрексат** (1 ККИ [Угрюмова, 2010])	–
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование			
Эффективность фосфолипидов в лечении ЛПП [285, 290–292]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	–
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Противотуберкулезные препараты(1 ККИ [Liu, 2021]; 1 МА [Li, 2023])	–
2	Кортикостероиды системного действия (H02A)	Метилпреднизолон** (1 ККИ [Пальгова, 2017])	–
3	Половые гормоны и модуляторы функции половых органов (G03)	Гестагены, эстрогены, гонадотропин хорионический** (1 ККИ [Пальгова, 2017])	–
4	Противоэпилептические препараты (N03)	Фенитоин**, фенобарбитал** (1 ККИ [Hisanaga, 1980])	–
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, МА — метаанализ.			
Эффективность орнитина в лечении ЛПП [282, 297, 298, 301, 303, 304–307]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП) для которых показан положительный эффект	–
1	Противоопухолевые препараты (L01)	Циклофосфамид**, бортезомиб**, дексаметазон** (1 РКИ [Скрыпник, 2018]); антиметаболиты, соединения платины, алкилирующие средства, антрациклины и родственные соединения, таксаны, алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества (1 НКИ [Scheller, 1998]); неуточненные (2 НСКИ [Ларионова, 2009, Максимова, 2018], 1 СНКИ [Солдатова, 2022]); соединения платины, таксаны, антрациклины и родственные соединения (1 НКИ [Мацишевская, 2011]); циклофосфамид**, бортезомиб** (1 СНКИ [Скрипник, 2018])	–
2	ЛС, влияющие на	Клозапин (1 ККИ [Слюндин,	–

	нервную систему (N)	2010]); психолептики (1 ККИ [Остапенко, 2006])	
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СНКИ — сравнительное нерандомизированное клиническое исследование, НСКИ — несравнительное клиническое исследование			
Эффективность фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты в лечении ЛПП [276, 277, 317, 325–327]**			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	–
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Изониазид**, рифампицин**, пиразинамид**, этамбутол**, протионамид**, циклосерин**, аминосалициловая кислота**, левофлоксацин**, ципрофлоксацин**, канамицин**, амикацин**, рифабутин** (1 ККИ [Суханов, 2013а]); противотуберкулезные препараты (2 РКИ [Суханов, 2013б], 2 ККИ [Суханов, 2009, Шевырева, 2012]); антибактериальные препараты системного действия (1 ККИ [Павлов, 2025])	–
2	Противовирусные препараты системного действия (J05)	Противовирусные препараты прямого действия [для лечения ВИЧ-инфекции] (1 ККИ [Шевырева, 2012])	–
3	Противоопухолевые препараты (L01)	Доцетаксел**, цисплатин**, фторурацил**1 (1 ККИ [Иванова, 2023])	–
4	Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (M01A)	НПВП (1 РКИ [Павлов, 2025])	–
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, НПВП — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; 1 в комбинации с лучевой терапией.			
Эффективность фиксированной комбинации #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты в профилактике ЛПП [311, 318, 322, 324, 328–330].**			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	–
1	Противомикробные препараты системного	Изониазид**, рифампицин**, рифабутин**, рифапентин,	–

	действия (J)	пиразинамид**, этамбутол**, стрептомицин**, канамицин**, амикацин**, капреомицин**, левофлоксацин**, моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, протионамид**, этионамид**, бедаквилин**, линезолид**, циклосерин**, теризидон**, аминосалициловая кислота**, деламанид** (1 РКИ [Волчегорский 2016]); противотуберкулезные препараты (1 РКИ [Коломиец, 2019])	
2	Противоопухолевые препараты (L01)	Фторурацил**, доксорубицин**, циклофосфамид** (1 ККИ [Конопацкова, 2015]); этопозид**, цисплатин**, циклофосфамид**, доксорубицин** (1 ККИ [Черенков, 2013]); цисплатин**, карбоплатин**, доксорубицин**, циклофосфамид** (1 РКИ [Бондаренко, 2020]); FOLFOX/FLOX[1], XELOX[2], CF[3], DCF[4], XP[5] (1 ККИ [Дрогомирецкая, 2018]); FOLFOX[1], FOLFIRI[6] (кальция фолинат**, фторурацил**, иринотекан**) (1 ККИ [Конопацкова, 2016]); фторурацил**, цисплатин**, метотрексат**[7] (1 ККИ [Матякин, 2013]); неуточненные (1 РКИ [Туманян, 2022])	–
3	ЛС, влияющие на нервную систему (N)	Севофлуран**, ропивакаин**, лидокаин**, мидазолам**, фентанил**, нефопам (1 РКИ [Туманян, 2022]); галоперидол**, трифлуоперазин** (1 ККИ [Филиппова, 2019])	–
4	Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (M01A)	НПВП (1 РКИ [Туманян, 2022])	–
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, РКИ —			

рандомизированное клиническое исследование, НПВП — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; 1 кальция фолинат** + фторурацил** + оксалиплатин**; 2 капецитабин** + оксалиплатин; 3 цисплатин** + фторурацил**; 4 доцетаксел** + цисплатин** + фторурацил**; 5 капецитабин** + цисплатин**; 6 кальция фолинат** + фторурацил** + иринотекан**; 7 в комбинации с лучевой терапией.

Эффективность #бициклола в лечении ЛПП [336, 337, 339, 342]

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	–
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Бета-лактамные антибактериальные препараты, пенициллины (1 РКИ [Tang, 2022], 1 СО [Niu, 2021]); Противотуберкулезные препараты(1 РКИ [Tang, 2022], 1 СО [Niu, 2021])	–
2	Противоопухолевые препараты (L01)	Неуточненные (1 РКИ [Tang, 2022])	–
3	Иммунодепрессанты (L04)	Неуточненные (1 РКИ [Tang, 2022])	–
4	Гормональные контрацептивы системного действия (G03A), анаболические стероиды (A14A)	Гормональные контрацептивы системного действия, анаболические стероиды (1 РКИ [Tang, 2022])	–
5	Гиполипидемические средства (C10)	Аторвастатин**, симвастатин**, (1 РКИ [Naiqiong, 2017], 1 СО [Niu, 2021]); неуточненные (1 РКИ [Tang, 2022])	–
6	ЛС, влияющие на нервную систему (N)	Неуточненные (1 РКИ [Tang, 2022])	–

Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СО — систематический обзор.

Эффективность #бициклола в профилактике ЛПП [336, 338, 340]

№	*Этиология ЛПП (группа ЛС)*	*ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект*	–
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Изониазид**, рифампицин**, пиразинамид**, этамбутол** (1 РКИ [Chu, 2015], 1 СО [Niu, 2021])	–
2	Противоопухолевые препараты (L01)	FOLFOX[1], XELOX[2], CHOP[3], доцетаксел**, паклитаксел**, гемцитабин**, иринотекан**, этопозид** (1 РКИ [Li, 2014], 1 СО [Niu, 2021])	–
3	Кортикостероиды системного действия	Преднизолон** (1 РКИ [Li, 2014], 1 СО [Niu, 2021])	–

	(H02A)		
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СО — систематический обзор; 1 кальция фолинат**, фторурацил**, оксалиплатин**; 2 капецитабин**, оксалиплатин**; 3 циклофосфамид**, доксорубицин**, винкристин**, преднизолон**			
Эффективность морфолиния тиазотата в лечении ЛПП [348]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	–
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Противотуберкулезные препараты (1 НКИ [Шовкун, 2013])	–
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, НКИ — нерандомизированное клиническое исследование.			
Эффективность #морфолиния тиазотата в профилактике ЛПП [347–349, 351]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	–
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Антибактериальные препараты системного действия (1 НКИ [Гречканев, 2012]); противотуберкулезные препараты(1 РКИ [Шовкун, 2025]; 1 НКИ [Шовкун, 2013])	–
2	Противоопухолевые препараты (L01)	Доксорубицин**, циклофосфамид**, винкристин**, ритуксимаб** (1 НКИ [Кольцов, 2023])	–
3	Антигистаминные средства системного действия (R06)	Антигистаминные средства системного действия (1 НКИ [Гречканев, 2012])	–
4	Антитромботические средства (B01)	Антиагреганты кроме гепарина (1 НКИ [Гречканев, 2012])	–
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, НКИ — нерандомизированное клиническое исследование.			

Таблица 8. Критерии больницы Королевского Колледжа при ЛПП [182]**.**

ОПН, вызванная парацетамолом**	Непарацетамоловая ОПН других
Артериальное pH<7,3 или	МНО>6,5 или
3 из 3 критериев: — МНО>6,5; — сывороточный креатинин >300 мкмоль\л; — печеночная энцефалопатии (степени III или IV)	3 из 5 критериев: — возраст <11 или >40 лет; — сывороточный билирубин >300 мкмоль\л; — время от начала желтухи до комы >7 дней; — МНО>3,5; — лекарственная токсичность независимо от того, была ли она причиной острой печеночной недостаточности

Прогностические модели:

1. Прогностическая модель группы по ОПН — Acute liver failure study group (ALFSG) для прогнозирования 21-дневной выживаемости без трансплантации (transplant-free survival, TFS) у пациентов с ОПН [180].

Log-шансы TFS=2,67–0,95 (энцефалопатия) + 1,56 (этиология) — 1,25 (использование вазопрессоров) — 0,70 (билирубин) — 1,35 (МНО),

где печеночная энцефалопатия стадия 1–2=0, стадия 3–4=1, этиология: 1=известна (парацетамол**/беременность/ишемия/HAV), 0=другое.

Модель преобразовывается в прогнозируемую вероятность TFS с помощью следующей формулы:

Прогнозируемая TFS=1/(1 + e(–1*Log шансы TFS)).

Прогноз >20% вероятности TFS является показанием для постановки в лист ожидания ТП.

2. Прогностическая модель MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

MELD=(0,957 * ln(креатинин сыворотки, мг/дл * 88,4[1]) + 0,378 * ln(билирубин сыворотки, мг/дл * 117,104[2]) + 1,120 * ln(МНО) + 0,643) * 10 (при проведении гемодиализа как минимум дважды за последние 7 дней креатинин равняется 4.0 мг/дл),

где ln — натуральный логарифм;

МНО — международное нормализованное отношение;

1 — коэффициент пересчета креатинина из мг/дл в мкмоль/л;

2 — коэффициент пересчета билирубина из мг/дл в мкмоль/л.

Значения <1 мг/дл (<88,4 мкмоль/л креатинина и <17,104 мкмоль/л билирубина) принимаются равными 1.

Интерпретация: для ЛПП неблагоприятный жизненный прогноз ассоциирован со значением MELD>19.

Показатели степени срочности трансплантации (в соответствии с критериями UNOS):

Статус 1: острая печеночная недостаточность у взрослых, острая или хроническая недостаточность у ребенка (менее 18 лет) с ожидаемым прогнозом жизни без трансплантации печени менее 7 дней при нахождении в палате ОРИТ.

Статус 2А: хроническое заболевание печени с ожидаемой продолжительностью жизни без трансплантации печени менее 7 дней при нахождении в ОРИТ.

Статус 2В: пребывание в ОРИТ не менее 5 дней по поводу острой печеночной недостаточности.

Статус 3: необходимость постоянного пребывания в стационаре.

Таблица 9. Определение статуса неотложности пациентов в листе ожидания трансплантации печени (по UNOS)

Статус 1	Острая печеночная недостаточность	Пациенты с острой печеночной недостаточностью, или пациенты с первичной дисфункцией трансплантата или тромбозом печеночной артерии, развившимся в первые недели после трансплантации, или дети с декомпенсированным ЦП, требующие постоянного нахождения в отделении интенсивной терапии
Статус 2А	Декомпенсированное заболевание печени и ожидаемая продолжительность жизни менее 7 дней	Балл по шкале CTP (Child-Turcotte-Pugh) ≥10, нахождение в отделении интенсивной терапии и ожидаемая продолжительность жизни менее 7 дней
Статус 2В	Декомпенсированное хроническое заболевание печени	Балл по шкале CTP 7–10 в сочетании с рефрактерными к лечению осложнениями синдрома портальной гипертензии или наличием гепатоцеллюлярной карциномы следующих параметров: 1 очаг до 5 см или ≤3 очагов до 3 см каждый при отсутствии признаков метастазирования
Статус 3	Стабильное хроническое заболевание печени	Балл по шкале CTP ≥7

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Рисунок 1. Алгоритм действий при подозрении на ЛПП

1

Подозрение на ЛПП

Анамнез, физикальный осмотр

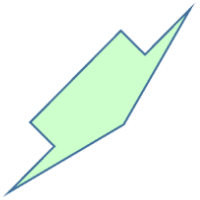
- Общий (клинический) анализ крови
- Анализ крови биохимический общетерапевтический (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, общ.билирубин и его фракций, альбумин), определение МНО / протромбинового времени)
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)
- Определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК (АНА на клет.линии Нер-2, ANA)

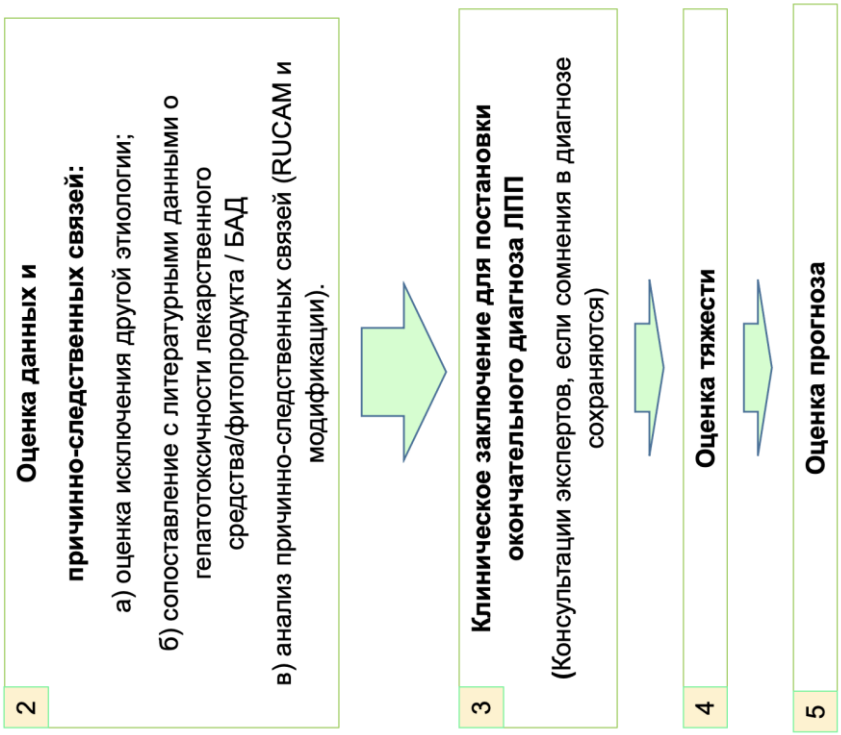
Определение коэффициента R

- Гепатоцеллюлярный тип
- Смешанный тип
- Холестатический тип

Исследования 1-ой линии
Опред. антител класса М (anti-HAV IgM) к вирусу гепатита А (Hepatitis A virus), антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus), суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови
Исследование уровня иммуноглобулина G в крови, определение содержания антител к антигенам мышечной ткани (АГМА), антител к антигенам ядра клетки и ДНК (АНА на клет.линии Нер-2, ANA) в крови
Определение активности креатинкиназы в крови (при АСТ>АЛТ)
Исследования 2-ой линии (отдельным пациентам)
Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ), опред. содержания антител к тканевой трансглютаминазе в крови (IgA)
Опред. РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, антител класса М (anti-HEV IgM) и G (anti-HEV IgG) к вирусу гепатита Е (Hepatitis E virus) в крови, РНК вируса гепатита Е (Hepatitis E virus) методом ПЦР в фекалиях
Опред. антител класса М (IgM) и антител класса G (IgG) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в крови, антител класса класса М (IgM) и G (IgG) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови, антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови, антител класса М (IgM) и класса G (IgG) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) в крови, антител класса G (IgG) к ранним белкам (EA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови, антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein - Barr virus) в крови
Исследование насыщения трансферрина железом, уровня ферритина, уровня церулоплазмина в крови, исследование уровня меди в моче (суточная экскреция)
Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием, дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы
Биопсия печени под контролем ультразвукового исследования, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала пункционной биопсии печени

Исследования 1-ой линии
Определение содержания антител к антигенам митохондрий в крови (АМА)
Магнитно-резонансная холангиопанкреатография
Исследования 2-ой линии (отдельным пациентам)
Эндосонография панкреатобилиарной зоны
Биопсия печени под контролем ультразвукового исследования, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала пункционной биопсии печени

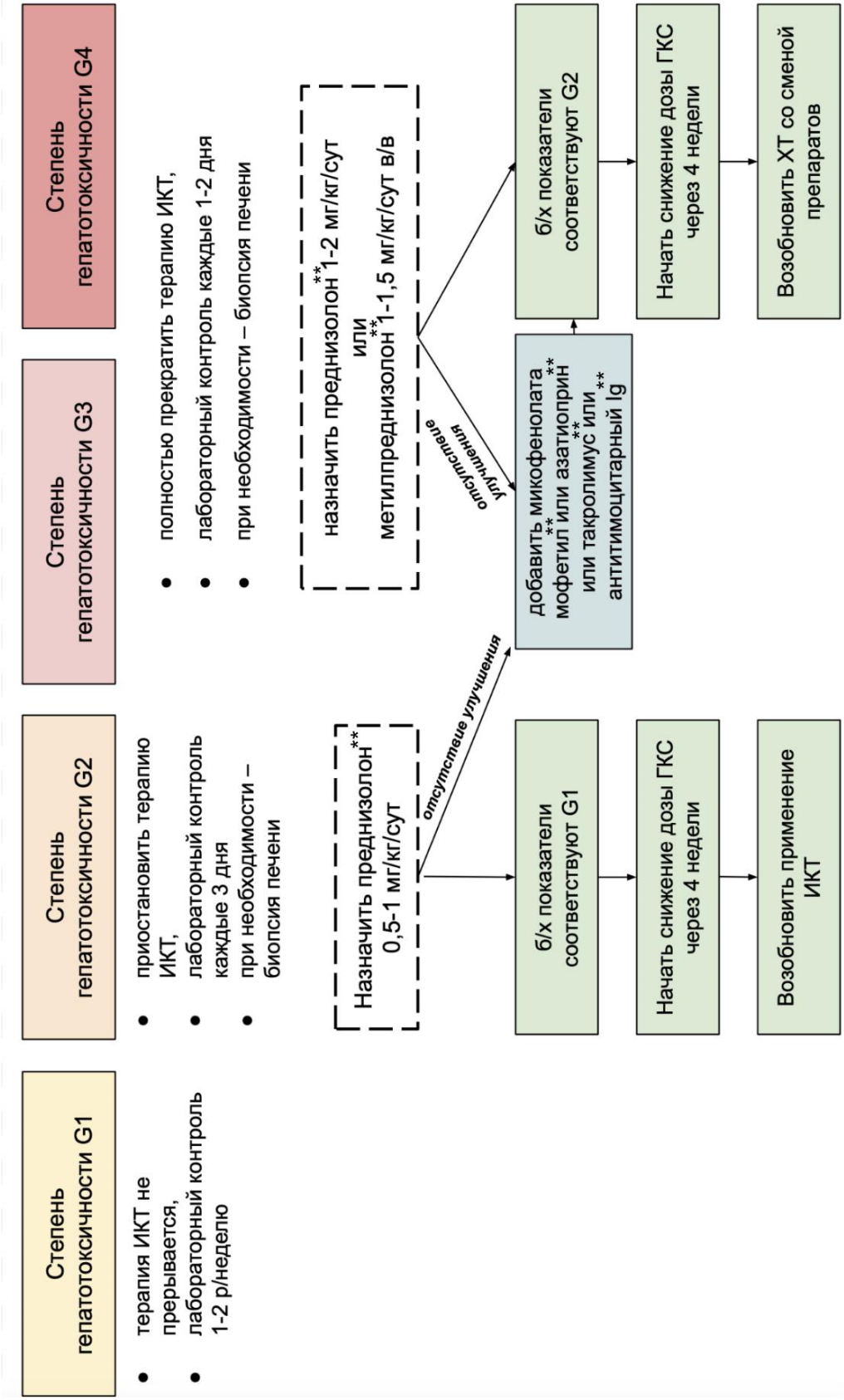




АГМА — антигладкомышечные антитела, АМА — антимитохондриальные антитела, МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, нРИФ — непрямой метод реакции иммунофлуоресценции, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ТТГ — тиреотропный гормон, ЭУС — эндосонография панкреатобилиарной зоны, УЗДГ — ультразвуковая допплерография, КТ — компьютерная томография.

Рисунок 2. Тактика лечения гепатотоксичности, ассоциированной с применением ИКТ (*практические рекомендации RUSSCO, 2024, с изменениями*)

ГКС — глюкокортикоиды, ИКТ — ингибиторы иммунных контрольных точек, б/х — биохимический, ХТ — противоопухолевая химиотерапия.



Приложение В. Информация для пациента

В случае необходимости или собственного желания пациента приема каких-либо лекарственных препаратов, в том числе фитопрепаратов и БАД, необходимо проконсультироваться с врачом. Самостоятельный прием подобного рода медикаментов и пищевых добавок может быть очень опасным. Самостоятельное изучение инструкции по применению лекарственных средств часто не оказывает помощи пациенту в этом вопросе, поскольку этот документ может содержать неполную либо непонятную для некомпетентного в медицине лица информацию.

Также необходимо консультироваться с врачом при необходимости приема одновременно нескольких лекарственных препаратов, поскольку эта ситуация усиливает риск развития лекарственного поражения печени. Необходимо помнить, что потенциально смертельным вследствие развития острой печеночной недостаточности может стать прием больших доз такого широко распространенного жаропонижающего препарата, как парацетамол**.

Следует незамедлительно сообщать о развитии любых симптомов, появившихся на фоне или вскоре после приема новых лекарственных средств или биодобавок. Должны особенно насторожить следующие симптомы: желтушное окрашивание склер, ощущение боли/дискомфорта в животе, тошнота/рвота, зуд кожных покровов, появление светлого кала и темный цвет мочи, лихорадка, выраженная слабость. Самолечение в случаях появления симптоматики недопустимо и может быть очень опасным.

Приложение Г1–ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала RUCAM для количественной оценки причинно-следственной связи в случаях предполагаемого ЛПП [147]

Название на русском языке: –

Оригинальное название (если есть): Шкала CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Science/Roussel Uclaf Causality Assessment Method)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

1. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. J Clin Epidemiol. 1993;46(11):1323-30. doi: 10.1016/0895-4356(93)90101-6

2. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs--II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. J Clin Epidemiol. 1993;46(11):1331-6. doi: 10.1016/0895-4356(93)90102-7.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить):

Назначение: используется для количественной оценки причинно-следственной связи в случаях предполагаемого ЛПП

Содержание (шаблон): учитывает клинические и биохимические данные, оценку вероятности других заболеваний печени и пробу с повторным назначением препарата. **Состоит из 2 частей, заполняется та часть, которая соответствует тому или иному лабораторному типу в соответствии с показателя R.**

А. Обновленная шкала RUCAM для гепатоцеллюлярного повреждения

Признаки гепатоцеллюлярного повреждения печени	Балл
1. Временной интервал между началом приема лекарственных препаратов (ЛП) / растительных средств (РС) и началом реакции: ● 5–90 (повторное назначение: 1–15 дней); ● <5 или >90 (повторное назначение: >15 дней). Альтернативно: время начала от прекращения ЛП/РС; ● ≤15 дней (исключение для медленно метаболизирующихся веществ: >15 дней)	 +2 +1 +1
2. Изменение уровня АЛТ после прекращения приема ЛП/РС.	

Доля различий между пиком АЛТ и верхней границы нормы (ВГН):	
● снижение ≥50% за 8 дней;	+3
● снижение ≥50% за 30 дней;	+2
● нет данных или дальнейшее использование ЛП/РС;	0
● снижение ≥50% после 30 дней;	0
● снижение <50% после 30 дней или повторное повышение	–2
3. Факторы риска:	
● употребление алкоголя (текущее, в алкогольных единицах в день, >2 для женщин, >3 для мужчин);	+1
● употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: ≤2 для женщин, ≤3 для мужчин);	0
● возраст ≥55 лет;	+1
● возраст <55 лет	0
4. Сопутствующие ЛП/РС:	
● нет или нет данных;	0
● сопутствующий прием ЛП/РС, не связанный с началом реакции;	0
● сопутствующий прием ЛП/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП;	–1
● сопутствующий прием ЛП/РС, известного как гепатотоксин, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП. Наличие данного признака отменяет предыдущие баллы, набранные в этом пункте;	–2
● сопутствующий прием ЛП/РС с доказанной ролью в этом случае (положительная реакция на повторное назначение или подтверждение тестами).	–3
5. Поиск альтернативных причин. Группа I (7 причин): ● инфекция вирусом гепатита A (HAV): анти-HAV-IgM; ● инфекция вирусом гепатита B (HBV): HBsAg, анти-HBc-IgM, HBV-ДНК; ● инфекция вирусом гепатита C (HCV): анти-HCV, HCV-РНК; ● инфекция вирусом гепатита E: анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК; ● УЗИ / цветное допплеровское УЗИ сосудов печени / эндосонография / КТ / МРТ гепатобилиарной системы; ● злоупотребление (АСТ/АЛТ≥2); ● острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца как основного заболевания). Группа II (5 причин): ● осложнения основного заболевания (заболеваний), таких как сепсис, метастатическая злокачественная опухоль печени, аутоиммунный гепатит, хронический гепатит B или C, первичный билиарный холангит или склерозирующий холангит, генетические заболевания печени; ● инфекция, обнаруживаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и изменения титра антител: o цитомегаловирус (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG); o вирус Эпштейна — Барр (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG); o вирус простого герпеса (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG); o вирус Varicella zoster (ветряной оспы) — VZV (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG). Оценка групп I и II:	
● все причины из групп I и II обоснованно исключены;	
● обоснованно исключены 7 причин из группы I;	+2
● обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I;	+1
● обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I;	0
● альтернативная причина высоковероятна	–2 –3

6. Предшествующая гепатотоксичность ЛП/РС: ● реакция маркирована в инструкции к продукту; ● реакция опубликована, но не маркирована в инструкции; ● реакция неизвестна	 +2 +1 0
7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие ● двукратное увеличение АЛТ после приема только одного ЛП/РС, при условии, что АЛТ<5 ВГН перед повторным воздействием; ● двукратное увеличение АЛТ после приема ЛП/РС, данного уже во время текущей первичной реакции; ● повышение АЛТ, не превышающее ВГН, в тех же условиях, что и при первом назначении; ● другие ситуации	 +3 +1 –2 0

Обновленная шкала RUCAM для холестатического или смешанного повреждения

Признаки холестатического или смешанного повреждения печени	Балл
1. Временной интервал между началом приема ЛП/РС и началом реакции: ● 5–90 дней (повторное назначение: 1–90 дней); ● <5 или >90 дней (повторное назначение: >90 дней). Альтернативно: время начала от момента прекращения ЛП/РС: ● ≤30 дней (исключение для медленно метаболизирующихся веществ: >30 дней)	 +2 +1 +1
2. Изменение уровня ЩФ после прекращения приема ЛП/РС. Процент различий между пиком ЩФ и ВГН: ● снижение ≥50% за 180 дней; ● снижение <50% за 180 дней; ● нет данных или дальнейшее использование ЛП/РС	 +2 +1 0
3. Факторы риска: ● употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: >2 для женщин, >3 для мужчин); ● употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: ≤2 для женщин, ≤3 для мужчин); ● беременность; ● возраст ≥55 лет; ● возраст <55 лет	 +1 0 +1 +1 0
4. Сопутствующий прием ЛП/РС: ● нет или нет данных; ● сопутствующий прием ЛП/РС, не связанный с началом реакции; ● сопутствующий прием ЛП/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП; ● сопутствующий прием ЛП/РС, известного как гепатотоксин, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП; ● сопутствующий прием ЛП/РС с доказанной ролью в данном случае (положительная реакция на повторное назначение или подтверждение тестами)	 0 0 –1 –2 –3
5. Поиск альтернативных причин. Группа I (7 причин): ● инфекция вирусом гепатита A (HAV): анти-HAV-IgM; ● инфекция вирусом гепатита B (HBV): HBsAg, анти-HBc-IgM, HBV-ДНК; ● инфекция вирусом гепатита C (HCV): анти-HCV, HCV-РНК; ● инфекция вирусом гепатита E (HEV): анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК; ● УЗИ / цветное доплеровское УЗИ сосудов печени / эндосонография / КТ / МРТ гепатобилиарной системы; ● злоупотребление алкоголем (АСТ/АЛТ ≥ 2);	

● острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца как основного заболевания). Группа II (5 причин): ● осложнения основного заболевания (заболеваний), таких как сепсис, метастатическая злокачественная опухоль печени, аутоиммунный гепатит, хронический гепатит B или C, первичный билиарный холангит или склерозирующий холангит, генетические заболевания печени; ● инфекция, обнаруживаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и изменения титра антител: o цитомегаловирус (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG); o вирус Эпштейна — Барр (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG); o вирус простого герпеса (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG); o вирус Varicella zoster (ветряной оспы) (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG). Оценка групп I и II: ● все причины из групп I и II обоснованно исключены; ● обоснованно исключены 7 причин из группы I; ● обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I; ● обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I; ● альтернативная причина высоковероятна	 +2 +1 0 –2 –3
6. Предшествующая гепатотоксичность ЛП/РС: ● реакция маркирована в инструкции к продукту; ● реакция опубликована, но не маркирована; ● реакция неизвестна	 +2 +1 0
7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие: ● удвоение ЩФ после приема только одного ЛП/РС, при условии, что ЩФ<2 ВГН перед повторным воздействием; ● удвоение ЩФ после приема ЛП/РС, данного уже во время текущей первичной реакции; ● повышение ЩФ, не превышающее ВГН, в тех же условиях, что и при первом назначении; ● другие ситуации	 +3 +1 –2 0

Ключ (интерпретация): ≤0 баллов — ЛПП исключено;

1–2 балла — ЛПП маловероятно;

3–5 баллов — ЛПП возможно;

6–8 баллов — ЛПП вероятно;

≥9 баллов — ЛПП с высокой степенью вероятности.

Приложение Г2. Критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (CTCAE), версия 5 (от ноября 2017 г.)

Название на русском языке: Критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (CTCAE), версия 5 (от ноября 2017 г.)

Оригинальное название (если есть): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0, published Nov 2017.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить):

Назначение: используется для оценки степени тяжести гепатотоксичности при противоопухолевой терапии.

Содержание (шаблон): критерии тяжести основаны на кратности отклонений от ВГН или средних базовых значений показателей состояния печени в сыворотке крови (АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ), а также клинических и инструментальных данных.

Параметр	**Степень гепатотоксичности (G)**			
	1	**2**	**3**	**4**
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	<2,5 ВГН, если исходные значения были в норме, 2,0 - 2,5 х исходного значения, если были выше нормы	> 2,5–5,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 2,5–5,0 х исходного значения, если были выше нормы	> 5,0–20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 5,0–20,0 х исходного значения, если были выше нормы	>20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, >20,0 х исходного значения, если были выше нормы

Общий билирубин	<1,5 ВГН, если исходные значения были в норме, > 1,0 - 1,5 х исходного базового значения, если были выше нормы	> 1,5–3,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 1,5–3,0 х исходного значения, если были выше нормы	>3,0–10,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 3,0–10,0 х исходного значения, если были выше нормы	> 10,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 10,0 х исходного значения, если были выше нормы
Гамма-глутамил-трансфераза (ГГТ)	<2,5 ВГН, если исходные значения были в норме, 1,5 - 3,0 х исходного значения, если были выше нормы	> 2,5–5 ВГН, если исходные значения были в норме, > 2,5–5,0 х исходного значения, если были выше нормы	>5–20 ВГН, если исходные значения были в норме, > 5,0–20,0 х исходного значения, если были выше нормы	>20 ВГН, если исходные значения были в норме, >20,0 х исходного значения, если были выше нормы
Аспартатамин отрасфераза (АСТ)	< 3,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 1,5 - 3,0 х исходного значения, если были выше нормы	> 3,0–5,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 3,0 - 5,0 х исходного значения, если были выше нормы	> 5,0–20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 5,0 - 20,0 х исходного значения, если были выше нормы	>20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 20,0 х исходного значения, если были выше нормы
Аланинаминот рансфераза (АЛТ)	< 3,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 1,5 - 3,0 х исходного значения, если были выше нормы	> 3,0–5,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 3,0 - 5,0 х исходного значения, если были выше нормы	> 5,0–20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 5,0 - 20,0 х исходного значения, если были выше нормы	>20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 20,0 х исходного значения, если были выше нормы

Печёночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (хлопающий тремор), умеренная энцефалопатия, ограничение самообслуживание	Тяжёлая печеночная энцефалопатия, кома
Портальный кровоток	Норма	Снижена скорость портального кровотока	Ретроградный кровоток, варикозное расширение вен пищевода (ВРВП)/асцит	Состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства

Ключ (интерпретация):

Степень гепатотоксичности присваивается по наихудшему показателю.

УТВЕРЖДАЮ
Президент
Национальной медицинской
ассоциации оториноларингологов
_____ Ю.К. Янов

УТВЕРЖДАЮ
Первый вице-президент
Национальной медицинской
ассоциации оториноларингологов
_____ Н.А. Дайхес

Клинические рекомендации

Носовое кровотечение

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **R04.0**

Возрастная группа: дети/взрослые

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов

Оглавление

Оглавление 2

Список сокращений 4

1. Краткая информация по носовому кровотечению 6

1.1 Определение заболевания 6

1.2 Этиология и патогенез заболевания 6

1.3 Эпидемиология заболевания 7

1.4 Особенности кодирования заболевания 7

1.5 Классификация заболевания 7

1.6 Клиническая картина заболевания 8

2. Диагностика носового кровотечения 9

Критерии установления диагноза 9

2.1 Жалобы и анамнез 9

2.2 Физикальное обследование 10

2.3 Лабораторные диагностические исследования 10

2.4 Инструментальные диагностические исследования 11

2.5 Иные диагностические исследования 12

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 13

3.1 Консервативное лечение 13

3.1.1 Общее лечение 13

3.1.2 Местное лечение 15

3.1.3 Физиотерапевтическое лечение ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

3.2. Хирургическое лечение 17

3.3. Иное лечение ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

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 18

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 18

6. Организация оказания медицинской помощи 19

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния) 19

Критерии оценки качества медицинской помощи 22

Список литературы 23

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 30

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 32

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 36

Приложение В. Информация для пациента 37

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 39

Список сокращений

НК – носовое кровотечение

РНК – рецидивирующие НК

ОНП – околоносовые пазухи

СТ – слуховая труба

ОЦК – объем циркулирующей крови

МНО – международное нормализованное отношение

АД – артериальное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧДД – частота дыхательных движений

НГТ – наследственная геморрагическая телеангиоэктазия

Термины и определения

Носовое кровотечение – кровотечение, возникающее при нарушении целостности сосудов, расположенных в полости носа, околоносовых пазухах, носоглотке, а также кровотечение из сосудов полости черепа при нарушении целостности верхней стенки полости носа.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Носовое кровотечение *(epistaxis)* – кровотечение, возникающее при нарушении целостности сосудов, расположенных в полости носа, околоносовых пазухах, носоглотке, а также кровотечение из сосудов полости черепа при нарушении целостности верхней стенки полости носа.

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

В зависимости от причин возникновения НК делят на посттравматические (включая хирургическую травму) и спонтанные. Спонтанные НК бывают симптомом различных патологических состояний и заболеваний, которые могут иметь как локальный, так и общий характер.

Этиологические факторы общего характера, приводящие к возникновению НК, можно разделить на четыре группы с учётом возможных нарушений трёх взаимодействующих между собой функционально-структурных компонентов гемостаза: сосудистого, тромбоцитарного и коагуляционного.

Изменения в стенках сосудов слизистой оболочки полости носа (нарушение сосудистого звена гемостаза):

- атрофические изменения слизистой оболочки полости носа;
- специфическое воспаление (туберкулез, сифилис);
- опухоли носа и околоносовых пазух;
- сосудистые мальформации;
- гранулематоз с полиангиитом.

Нарушение коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза могут быть как врожденными, так и приобретенными.

Сочетанное нарушение различных звеньев гемостаза может возникнуть на фоне различных заболеваний, включая гипертоническую болезнь, болезни кроветворной системы, нарушений функции печени, почек и инфекций [8].

Ангиотрофическая функция тромбоцитов обеспечивает нормальную проницаемость и резистентность стенок микрососудов. Дефицит тромбоцитов приводит к дистрофии эндотелия, нарушению его атромбогенности, повышенной проницаемости сосудистой стенки для плазмы и

эритроцитов, что проявляется петехиями. При выраженной тромбоцитопении развивается геморрагический синдром.

Кровотечения при нарушении сосудисто-тромбоцитарного гемостаза имеют тенденцию к рецидивированию, поскольку количественный и качественный дефицит тромбоцитов нарушает как первичный гемостаз (нарушение адгезии и агрегации тромбоцитов, доставки плазменных факторов свёртывания и биологически активных веществ к месту кровотечения), так и ретракцию кровяного сгустка, необходимую для образования полноценного тромба [8].

У детей в большинстве случаев НК возникают вследствие повреждения слизистой оболочки полости носа (инородные тела, травмы, в т.ч. ятрогенные), острых инфекций верхних дыхательных путей, опухолей [3].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Носовые кровотечения лидируют по частоте возникновения среди спонтанных кровотечений. Доля НК у взрослых пациентов колеблется от 3 до 14,3% в общей структуре госпитализированных в ЛОР-стационары пациентов и составляет 20,5% госпитализированных по экстренным показаниям.

У 30% детей в возрасте от 0 до 5 лет НК отмечаются хотя бы однократно, в возрасте от 6 до 10 лет – в 56% случаев, в возрасте от 11 до 15 лет - 64% случаев. При этом до двухлетнего возраста НК встречается очень редко, примерно 1:10000. При наличии НК в этом возрасте необходимо исключать заболевания крови, врождённую патологию (гемангиому полости носа и носоглотки [1, 19, 20, 25, 59].

У новорожденных и грудных детей, в отличие от детей старшего возраста, практически не бывает спонтанных НК. Это связано с анатомическими особенностями полости носа ребёнка [1].

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

R04.0 – Носовое кровотечение.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

I. По патофизиологическому принципу НК делятся на:

1. НК, вызванные изменениями (нарушениями) сосудов полости носа.
2. НК как проявление нарушений свертывающей системы крови.
3. НК, вызванные сочетанными причинами.

II. По локализации источника НК выделяют:

НК из сосудов полости носа:

- Из передних отделов полости носа;
- Из задних отделов полости носа.

· Из околоносовых пазух.

· Из носоглотки.

· Из внутричерепных сосудов.

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

Клиническая картина НК характеризуется преимущественным кровотечением наружу (при передних НК), или стеканием крови в носоглотку (при заднем НК).

Общие симптомы НК проявляются в зависимости от объема кровопотери (Таблица 1).

Таблица 1. Сопоставление клинических признаков острой кровопотери с величиной дефицита объема циркулирующей крови.

Степень шока	Клинические признаки	Объем кровопотери
Не выражена	Отсутствуют	Не более чем на 10% (до 500 мл)
Легкая	Пульс до 100 уд./мин., систолическое давление более 100 мм.рт.ст., признаки периферической вазоконстрикции (холодные конечности), нормальный диурез	На 15-20% (750-1250 мл)
Средняя	Пульс до 120 уд./мин., снижение пульсового давления, систолическое давление 90-100 мм.рт.ст., беспокойство, потливость, бледность, олигурия (менее 50 мл/час)	На 25-35% (1250-1750 мл)
Тяжелая	Пульс более 120 уд/мин., снижение пульсового давления, систолическое давление ниже 60 мм.рт.ст. (часто не определяется), ступор, резкая бледность, холодные конечности, сухость языка, кожи, анурия.	Более 35% (более 1750 мл)

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

Критерии установления диагноза

Диагноз **«носовое кровотечение»** может быть поставлен на основании геморрагического отделяемого из полости носа, наличие которого подтверждено при проведении риноскопического и фарингоскопического осмотра.

2.1 Жалобы и анамнез

Пациенты с НК жалуются на: наличие кровянистого отделяемого из полости носа, часто на стекание крови по задней стенке глотки, недомогание; если пациент проглатывал кровь могут возникать жалобы на дискомфорт в животе, тошноту, изменение цвета стула (черный).

Пациентам с НК необходимо проводить тщательный сбор анамнеза и жалоб для выявления причины НК и потенциальных факторов риска рецидивирующих НК [13,15,23,33,44,65,67,73].

При сборе анамнеза необходимо уточнять времени возникновения, продолжительность и частоту НК, стороны/локализации прошлых кровотечений, наличия госпитализаций и/или гемотрансфузий по поводу НК в анамнезе. Важно уточнять у пациента сведения о приёме антиагрегантных, антикоагулянтных и других препаратов, наличие соматических заболеваний, включая артериальную гипертензию, коагулопатии и анемию, семейного анамнеза НК, наличия в анамнезе травм и операций на полости носа и околоносовых пазухах [8].

НК могут быть первым признаков многих заболеваний, включая наследственные и приобретенные коагулопатии, наследственную телеангиэктазию, новообразования полости носа и носоглотки, хронических заболеваний печени и почек, что требует от врача оценки потенциальных клинических и лабораторных признаков системных заболеваний, особенно при повторяющихся НК. У пациентов с анемией в анамнезе желательно выяснить из медицинской документации последние задокументированные показатели клинического анализа крови. Образование спонтанных синяков или петехий на кожных покровах, кровотечения из внутренних органов в анамнезе могут свидетельствовать в пользу системных нарушений коагуляции [13, 65, 73].

Возникновение НК на фоне приема антикоагулянтых или антиагрегантных препаратов может потребовать отмены или коррекции дозировки последних. НК могут быть следствием приёма антикоагулянтов (например, антагонисты витамина К – варфарин**; гепарин натрия**; прямые оральные антикоагулянты – дабигатрана этексилат**, апиксабан** и другие) и антиагрегантных лекарственных препаратов (ацетилсалициловая кислота**, клопидогрел** и другие) препаратов [15]. У пациентов, принимающих такие препараты, НК чаще рецидивируют, а также у них повышен риск

кровотечений >250 мл, что требует проведения гемотрансфузии [33, 44]. Многие интраназальные препараты, включая сосудосуживающие и глюкокортикостероидные спреи, некоторые виды наркотических средств могут повышать риск развития НК [23, 67].

2.2 Физикальное обследование

Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога всем пациентам с НК с целью оценки общего состояния пациента, сбора жалоб, анамнеза, определения потенциального источника НК, выбора тактики лечения [8, 73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *пациент с активным НК может обратиться первично к любому медицинскому специалисту, включая врачей и фельдшеров бригад скорой медицинской помощи. В случае необходимости госпитализации пациента с НК следует выбирать стационар с наличием дежурного врача-оториноларинголога, который может провести инструментальное обследование пациента и оказать специализированную помощь. В случае если в момент активного НК проведение осмотра врачом-оториноларингологом не было возможно, в том числе если НК купировалось самостоятельно, необходимо направить пациента на осмотр врачом-оториноларингологом в плановом порядке [8].*

Во время приема в рамках физикального обследования всем пациентам с НК необходимо оценить пульс пациента, оценить уровень сознания, осмотреть доступные слизистые оболочки и кожные покровы с целью выявления признаков гиповолемии [8]. Синкопальное состояние, тахикардия, тахипноэ, бледность кожных покровов и слизистых оболочек могут свидетельствовать о появлении гемодинамических нарушений, вызванных кровопотерей. Определение наличия и выраженности гемодинамических нарушений имеет важное значение для выбора метода лечения и маршрутизации пациента с НК. Наличие на кожных покровах и слизистых оболочках признаков кровоизлияний без указания на травму в анамнезе может указывать на системное нарушение свертывания крови [8].

При осмотре необходимо оценивать наличие телеангиоэктазий на слизистых оболочках полости носа и рта у всех пациентов с РНК из обеих половин носа или с семейным анамнезом РНК для диагностики наследственной геморрагической телеангиоэктазии (НГТ или болезнь Рандю-Ослера-Вебера) [11, 60, 69].

Рекомендуется всем пациентам с НК выполнить измерение артериального давления на периферических артериях с целью диагностики артериальной гипертензии и оценки гиповолемии [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *значение АД учитывается в оценке тяжести гиповолемии, гипотония может свидетельствовать о существенном объёме кровопотери [8].*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Цель лабораторных исследований - оценка выраженности постгеморрагической анемии и показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза.

Рекомендуется выполнение общего (клинического) анализа крови пациентам с НК для оценки выраженности постгеморрагической анемии и показателей тромбоцитарного гемостаза [8, 65,

73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *для оценки степени кровопотери необходимо выполнить исследование уровня общего гемоглобина в крови и оценку гематокрита (таблица 2).*

Таблица 2. Определение степени кровопотери по содержанию гемоглобина в крови и гематокриту для взрослого пациента.

Степень кровопотери	Примерный объём кровопотери, мл	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %
I	До 500	Более 120	Свыше 40
II	500-1000	100-120	30-40
III	1000-1500	80-100	20-30
IV	Более 1500	Менее 80	Менее 20

Рекомендуется проведение лабораторного исследования показателей гемостаза, включающего: определение международного нормализованного отношения (МНО), исследование уровня фибриногена в крови, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме всем пациентам с рецидивирующими носовыми кровотечениями (НК), а также с НК, требующими госпитализации, с целью исключения сопутствующей коагулопатии [28, 73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *контроль МНО особенно важен для пациентов, принимающих варфарин**; значение МНО выше 4,5 считается прогностически неблагоприятным [28].*

*Важно отметить, что указанные показатели могут не отражать степень гипокоагуляции, связанной с приемом прямых пероральных антикоагулянтов (дабигатрана этексилат**, ривароксабан** и др.). При необходимости, по согласованию с врачом-терапевтом/педиатром или врачом-гематологом, могут быть назначены дополнительные исследования гемостаза. При этом объем исследования может быть различным с учётом клинических особенностей пациента и диагностических возможностей лаборатории в конкретном учреждении.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется проведение эндоскопической эндоназальной ревизии полости носа, носоглотки всем пациентам с НК при невозможности визуализации источника кровотечения посредством передней риноскопии для определения источника кровотечения [8, 14, 22, 39, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *в случае трудно контролируемого НК эндоскопическое исследование может проводиться в условиях операционной для обеспечения возможности аспирации крови и*

симультанного воздействия на источник кровотечения [14, 22].

Рецидивирующие односторонние НК могут быть первым признаком доброкачественного или злокачественного новообразования полости носа, которое может быть не распознано при передней риноскопии [39, 51]. Одной из потенциальных причин одностороннего РНК у детей является инородное тело, для диагностики которого также нередко требуется эндоскопия [21]. При невозможности проведения эндоскопического исследования пациента в момент кровотечения по техническим или другим причинам оно может быть выполнено в отсроченном периоде, необходимо дать соответствующую рекомендацию.

2.5 Иные диагностические исследования

Рекомендуется проведение приема (осмотра, консультации) врачом-терапевтом или педиатром всем пациентам с НК, у которых есть признаки артериальной гипертензии, анемии, коагулопатии и других коморбидных состояний, способных оказывать влияние на развитие и течение НК с целью оценки соматического статуса и коррекции проводимого лечения [1,8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-гематолога пациентам с рецидивирующими формами НК, у которых по данным лабораторной диагностики выявлены признаки тромбоцитопатии и/или коагулопатии с целью определения дальнейшей тактики диагностики и лечения [1,8].

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

Цель лечения – остановка НК, устранение факторов риска НК, коррекция осложнений кровотечения, включая гиповолемию и анемию.

3.1 Консервативное лечение

Если НК не является опасным для жизни, всем пациентам необходимо выполнить первичные манипуляции по остановке НК, прежде чем выполнять трансфузионную или медикаментозную коррекцию коагуляции, или отменять назначенную антикоагулянтную или антиагрегантную терапию пациентам, которые её получают, с целью снижения частоты развития побочных эффектов [73]. К первичным манипуляциям может относиться назальная компрессия, топическое применение сосудосуживающих препаратов (АТХ: R01AA), коагуляция области кровотечения и/или тампонада полости носа (см. разделы 3.1.2, 3.2) [73]. Локальные методы остановки кровотечения необходимы, поскольку системная коррекция коагуляции имеет потенциальные побочные эффекты, среди которых наиболее опасны тромбоэмболические осложнения [26, 27].

3.1.1 Общее лечение

Рекомендуется проведение терапии антигипертензивными средствами (Код АТХ: С02) всем пациентам с НК и повышенным АД с целью снижения объема кровопотери и снижения риска рецидива НК [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется проведение медикаментозной гемостатической терапии пациентам с НК при недостаточной эффективности первичных мероприятий по остановке НК с целью улучшения гемостаза [8, 35,38,73] (Приложение А3).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень доказательств – 4)

Комментарии: *в качестве медикаментозных гемостатических средств могут быть использованы: транексамовая кислота** (Код АТХ: B02AA02) в виде 5% раствора в/в капельно или струйно медленно (пациентам старше 1 года), а также в виде таблеток внутрь (пациентам старше 3 лет); аминокапроновая кислота** 5% р-р (Код АТХ: B02AA01) в/в капельно; аминометилбензойная кислота (Код АТХ: B02AA03) 1% р-р в/в капельно или в/м; этамзилат** (АТХ: B02BX01) в виде раствора 125 мг/мл для в/в и в/м введения, а также в виде таблеток внутрь. Дозировка для взрослых и детей в соответствии с инструкцией по применению. С учетом скорости*

наступления гемостатического эффекта при активном кровотечении целесообразен внутривенный путь введения препаратов. Препараты в таблетированной форме подходят для профилактики рецидивов НК.

*Системное применение этамзилата** (АТХ: B02BX01) обосновано только при диапедезном кровотечении из сосудов малого диаметра (капилляры слизистой оболочки). Способ применения и режим дозирования зависят от формы выпуска препарата и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.*

*У пациентов старше 1 года с травматическим кровотечением или при риске тяжелого кровотечения целесообразно как можно раньше применять транексамовую кислоту** (АТХ: B02AA02) в виде раствора для внутривенного введения. Оптимально применять транексамовую кислоту** (АТХ: B02AA02) у пациентов старше одного года в виде раствора для внутривенного введения с травматическим кровотечением в течение первых трех часов с момента получения травмы. Режим дозирования определяется в соответствии с инструкцией по применению.*

Лечение пациентов с коагулопатиями, а также проведение трансфузионной терапии, при наличии возможности, следует проводить совместно с врачом-гематологом, либо врачом-терапевтом/педиатром.

*Детям с геморрагическим синдромом в сочетании с НК при дефиците витамина К показано введение препарата витамина К (менадиона натрия бисульфит** раствор 10 мг/мл, АТХ: B02BA02) с целью улучшения гемостаза. Новорождённым – до 4 мг в сутки, с месяца до года-2-5мг/сутки [12]. При этом введение витамина К допускается выполнить превентивно, без установленного дефицитного состояния.*

Рекомендуется при наличии продолжающегося НК и обнаружении источника кровотечения проводить взрослым пациентам анемизацию слизистой носа симпатомиметиками (АТХ: R01AA) или взрослым и детям аппликационное применение гемостатических средств (АТХ: B02) с целью остановки кровотечения [35, 45, 46, 52] (Приложение А3).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *при обнаружении источника НК первичная терапия может состоять в анемизации слизистой носа путем аппликации препарата из группы симпатомиметиков (АТХ: R01AA) на ватной или марлевой турунде. Могут быть использованы аппликационно однократно растворы #ксилометазолина** (АТХ: R01AA) [52] или #эпинефрина** (АТХ: C01CA24) [52]. Раствор #оксиметазолина (АТХ: R01AA05) может применяться в форме спрея, способ применения: по 2 впрыскивания в каждую ноздрю 3 раза в день в течение 3-5 дней [46]. Вместе с тем, все назальные сосудосуживающие препараты потенциально обладают побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы [29, 55], поэтому их следует с осторожностью применять*

у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, ишемией головного мозга [73].

*Допускается местное аппликационное применение на марлевой или ватной турунде однократно на слизистую оболочку полости носа в области источника кровотечения кровоостанавливающих препаратов, в том числе #транексамовой кислоты** (АТХ: B02AA02) (применяют для лечения взрослых пациентов. Способ применения: небольшой кусок ваты или марли пропитать 5 мл транексамовой кислоты и нанести на пораженную область на 10-30 мин.) [35] и этамзилата** (АТХ: B02BX01) (применяют для лечения детей и взрослых), для улучшения гемостаза [35].*

Рекомендуется местное применение прочих препаратов (АТХ: R01AX10) для слизистой оболочки полости носа с увлажняющим и заживляющим действием у всех пациентов с НК при выявлении источника кровотечения с целью улучшения качества жизни и снижения риска рецидива кровотечения [30, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *назначение увлажняющих средств для слизистой оболочки полости носа возможно пациентам с состоявшимися НК или после выполнения остановки кровотечения. Это помогает уменьшить жалобы на сухость в носу и образование корок, что позволяет в дальнейшем избегать пациенту самостоятельного туалета носа [73]. Такое лечение также будет показано пациентам с НК на фоне субатрофического ринита. Длительность и кратность применения определяются лечащим врачом индивидуально [8].*

3.1.2 Местное лечение

Рекомендуется при активном НК из передних отделов полости носа всем пациентам сначала плотно прижать крылья носа пациента к перегородке на 5 или более минут с целью остановки кровотечения [17, 37] (Приложение А3).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *прижатие крыльев носа является простой неинвазивной манипуляцией, которую может выполнить как врач/медсестра, так и, во многих случаях, пациент самостоятельно. Перед прижатием крыльев носа пациенту следует высморкать обе половины носа для удаления сгустков. Положение пациента должно быть вертикальное (стоя либо сидя) с головой, наклоненной немного вперед [16]. Длительность прижатия в исследованиях строго не определена, обычно рассматривается от 5 до 15 минут [37]. Продолжающееся стекание крови при выполнении прижатия крыльев носа свидетельствует о локализации источника кровотечения в более задних отделах полости носа и говорит о необходимости использования других методов остановки кровотечения [73].*

Рекомендуется при наличии продолжающегося НК и невозможности определения локализации источника кровотечения всем пациентам проведение передней тампонады носа с целью остановки кровотечения [5, 18, 56, 57, 68, 73] (Приложение А3).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *тампонада полости носа является механическим методом остановки НК, который позволяет прекратить либо снизить интенсивность кровотечения. Существуют различные типы внутриносовых тампонов, которые можно разделить по материалу на биоразлагаемые и небиоразлагаемые. Биоразлагаемые материалы, например, губка коллагеновая кровоостанавливающая , не требуют обязательного удаления из полости носа после установки, что является преимуществом перед небиоразлагаемыми тампонами [57].*

Длительность тампонады зависит от соматического состояния пациента и разновидности тампона. Следует учитывать, что при удалении тампона имеется риск возобновления кровотечения [42]. По этой причине для пациентов с высоким риском повторных кровотечений, например, с НГТ или гематологическими заболеваниями, предпочтительно, по возможности, для тампонады использовать биоразлагаемые материалы, например, губку коллагеновую кровоостанавливающую, которые не требуют удаления [73]. Среди небиоразлагаемых тампонов, определенными преимуществами обладают тампоны баллонного типа для заполнения воздухом или жидкостью (баллон гемостатический назальный однокамерный с внутренними точечными склейками). Применяя такие тампоны, врач может регулировать давление, оказываемое на стенки полости носа; также они обладают низкой адгезией к слизистой оболочке, что снижает риск рецидива кровотечения при удалении тампона [6].

Учитывая, что источник НК у детей чаще всего локализуется в передних отделах носа, целесообразно уделить максимальное внимание щадящим бестампонным методикам остановки НК, если позволяет поведение ребёнка. В случае если ребёнок психологически не готов к проведению манипуляций, следует также отдать предпочтение передней тампонаде. [5].

Рекомендуется при активном НК из задних отделов полости носа при неэффективности передней тампонады всем пациентам проведение сочетанной передней и задней тампонады носа, которая подразумевает расположение тампона в области хоан и носоглотки, с целью остановки кровотечения [53, 73] (Приложение А3).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *пациенты с установленной задней тампонадой требуют наблюдения и лечения в условиях стационара. При фиксации заднего тампона требуется избегать избыточного давления нитки или другого фиксатора на крыло носа, поскольку это может привести к формированию пролежней, в дальнейшем к рубцовым изменениям [24]. Длительность установки заднего тампона зависит от конкретной клинической ситуации. При выполнении задней тампонады*

некоторые авторы указывают на необходимость назначения антибактериальных препаратов системного действия (АТХ:J01) [73].

Более удобным, в особенности у пациентов детского возраста, является применение специализированных баллонных тампонов для носоглотки (набор силиконовый для тампонады полости носа и фиксации носовой перегородки), которые обладают фиксатором и могут быть заполнены воздухом либо жидкостью [53].

3.2 Хирургическое лечение

Рекомендуется при наличии продолжающегося НК и обнаружении источника кровотечения, всем пациентам с НК проведение коагуляции кровоточащего сосуда с целью остановки кровотечения [41, 52, 54] (Приложение А3).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *коагуляция кровоточащего сосуда может быть выполнена с применением химических агентов, либо с использованием электрического коагулятора (коагуляция кровоточащего сосуда синоназальной области), а также лазерной (коагуляция кровоточащего сосуда лазерная, лазерная деструкция сосудов носовой перегородки) или радиоволновой техники. Химическая коагуляция может быть выполнена аппликацией серебра нитрата (АТХ: D08AL01). Применение аппликаций с симпатомиметиками (АТХ: R01AA) перед выполнением коагуляции может повысить эффективность последней [52, 64, 71, 72]. Вид анестезии при этом определяется индивидуально.*

Рекомендуется при неэффективности коагуляции и/или механической остановки НК для лечения продолжающегося или рецидивирующего НК у всех пациентов с целью остановки кровотечения рассмотреть необходимость проведения эндоваскулярной эмболизации сосудов и хирургической перевязки артерии [43, 47] (Приложение А3).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *в редких случаях при неэффективности или невозможности выполнения других методов остановки кровотечения может быть проведена перевязка наружной сонной артерии со стороны кровотечения [4].*

Эффективность внутрисосудистой эмболизации при НК достигает 87%. Осложнения при эмболизации встречаются чаще, чем при выполнении хирургической лигатуры сосудов [31, 70]. К преимуществам эмболизации можно отнести возможность выполнения в условиях седации, в том числе при установленных тампонах, а также отсутствие прямой травматизации слизистой оболочки [48].

Рекомендуется при РНК из области сплетения Киссельбаха пациентам с НК выполнение хирургического лечения в объёме отслойки слизистой оболочки перегородки носа с целью снижения риска рецидива НК [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *отслойка слизистой оболочки перегородки носа может быть выполнена пациентам с визуально расширенными сосудами области Киссельбаха в тех случаях, когда не удаётся идентифицировать конкретный источник кровотечения (сосуд) для проведения коагуляции либо в том случае, когда кровотечение начинается из различных точек зоны Киссельбаха. Не следует выполнять операцию при наличии признаков субатрофии слизистой оболочки, выраженном искривлении перегородки носа. Область отслойки слизистой оболочки должна быть ограничена зоной расширенных кровеносных сосудов в переднем отделе перегородки носа [8].*

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

Рекомендуется информировать всех пациентов с НК о возможных факторах риска рецидива кровотечения, способах самостоятельной остановки кровотечения, показаниях к обращению за плановой или экстренной медицинской помощью с целью снижения риска рецидива кровотечения [8, 73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *информирование пациентов и их родственников или опекунов является важным аспектом профилактики рецидивов НК. Следует объяснить опасность самостоятельного туалета носа пальцем, особенно детям и их родителям, а также пожилым пациентам. Пациентам старшей возрастной группы необходимо разъяснить риски НК, связанные с приемом лекарственных препаратов, а также с повышением артериального давления. Следует указать на факторы, потенциально провоцирующие сухость слизистой оболочки полости носа, включая применение кислородных канюль и дыхательных аппаратов повышенного давления. Возникновение НК на фоне приема препаратов, способствующих разжижению крови, может потребовать отмены или коррекции дозировки последних. Для пациентов, принимающих варфарин**, обязателен своевременных контроль МНО и коррекция дозировки при превышении целевых значений. Многие интраназальные препараты, а также некоторые виды наркотических средств могут повышать риск развития НК [23, 66]. При возникновении РНК на фоне использования интраназальных спреев их дозировка должна быть уменьшена, а также разъяснён способ правильной инстилляции их в полость носа [73].*

Всем пациентам с НК на фоне повышения АД **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-терапевта (врача-педиатра), либо врача-кардиолога (врача – детского кардиолога) для подбора и коррекции антигипертензивной терапии [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Решение о необходимости госпитализации пациента в стационар после проведения передней тампонады полости носа и купирования кровотечения принимается исходя из длительности кровотечения, предполагаемого объема кровопотери, наличия признаков гиповолемии, наличия сопутствующей патологии и степени её компенсации, доступности амбулаторной медицинской помощи и типа используемых тампонов. При наличии признаков активного кровотечения или гемодинамической нестабильности желательно проводить обследование и лечение в условиях приемного отделения больницы либо профильного оториноларингологического отделения стационара.

Особую группу представляют пациенты с НК на фоне гипертонической болезни. В этом случае требуется комплексный подход, включающий в себя остановку кровотечения врачом-оториноларингологом в приемном отделении с последующей госпитализацией пациента в терапевтический стационар для нормализации артериального давления и подбора гипотензивных препаратов с целью профилактики рецидива НК, и динамическим наблюдением врача-оториноларинголога.

При наличии незначительного или состоявшегося кровотечения пациент может быть обследован амбулаторно.

Показана госпитализация пациентов с НК при неэффективности первичных мер по остановке НК, предполагаемом значительном объёме кровопотере, высокоинтенсивном характере кровотечения, клинических признаках гиповолемии, тяжелой сопутствующей патологии, повышенном риске рецидива кровотечения. Госпитализацию требуется проводить во всех случаях при необходимости выполнения трансфузионной терапии, задней тампонады, хирургического лигирования сосудов, эмболизации сосудов. Также показана госпитализация пациентам при выполнении передней тампонады небиоразлагаемым материалом в случае отсутствия возможности последующего амбулаторного удаления тампонов. Не существует общепринятых критериев объема кровопотери и профузности кровотечения; в рамках данных рекомендаций значительным объемом кровопотери считается более 10% ОЦК (примерно 500 мл для взрослого) [7], а высокоинтенсивным кровотечением – более 1 мл/кг/мин [10]. По данным аудита НК в Великобритании тяжелыми считается НК с суммарной длительностью более 30 мин за 24 часа. [58]. Наличие в анамнезе госпитализаций по поводу НК, особенно с проведением гемотрансфузии, а также более 3 эпизодов

НК за последние 3 месяца являются факторами риска тяжелого НК [41]. К факторам повышенного риска рецидива кровотечения относятся госпитализации по поводу НК в анамнезе, наличие коагулопатии и другие, описанные выше.

Выписка пациента производится при достижении стойкого гемостаза, отсутствии признаков гиповолемии, нормализации гемодинамических параметров, компенсации сопутствующей патологии.

Наблюдение и лечение пациентов на амбулаторном этапе проводится врачом-оториноларингологом.

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

Как известно, в ответ на острую кровопотерю в организме пациента формируются патофизиологические изменения, которые на первом этапе носят компенсаторно-защитный характер: вырабатываются необходимые белки, активизируется кроветворение, увеличивается синтез альбумина [8]. Обратной стороной этого процесса является нарастающий ацидоз, который связан со снижением общего потребления кислорода и изменением pH крови. Процесс компенсации при значительной потере крови затрагивает практически все органные комплексы человека. При недостатке компенсации происходит развитие постгеморрагической анемии, которая может осложниться проявлениями нарушений функции печени, почек и легких. Наиболее опасным осложнением НК, угрожающим жизни пациента, является геморрагический шок на фоне гиповолемии [2].

На вероятность летального исхода при НК во многом влияют два фактора – скорость и объем кровопотери. Профузный характер НК с массивной кровопотерей более 40% объёма циркулирующей крови может быть состоянием, которое не совместимо с жизнью пациента [8]. При этом следует отметить, что пациенты с НК требуют пристального внимания, так как даже небольшая, на первый взгляд, кровопотеря может усугубить течение основного или сопутствующего заболевания. Факторами риска интенсивного НК, требующего лечения в стационаре являются госпитализации по поводу НК в анамнезе, прием антикоагулянтных препаратов, заболевания и состояния, приводящие к нарушению гемостаза [73].

В связи с тем, что НК может выступать лишь симптомом, это состояние не должно рассматриваться обособленно от других заболеваний пациента. Одновременно, развитие НК способно отягощать проявления сопутствующей патологии. Такой взгляд на пациента, страдающего НК, определяет необходимость персонифицированного подхода в изучении клинического течения основного, сопутствующих и перенесенных заболеваний. Именно сопутствующая патология и фактор мультиморбидности являются одними из ключевых в определении ближайшего и

отдаленного прогноза при НК. Риск мультиморбидности выше для пациентов старших возрастных групп [32].

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи пациентам с носовым кровотечением (МКБ-10 R04.0)

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врачом-оториноларингологом	Да/Нет
2.	Выполнена анемизация слизистой носа симпатомиметиками (АТХ: R01AA) или аппликационное применение гемостатических средств (АТХ: B02) при наличии продолжающегося НК и обнаружении источника кровотечения	Да/Нет
3.	Выполнена передняя тампонада носа при наличии продолжающегося НК и невозможности определения локализации источника кровотечения	Да/Нет
4.	Выполнено измерение артериального давления на периферических артериях	Да/Нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи пациентам с носовым кровотечением (МКБ-10 R04.0)

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врачом-оториноларингологом	Да/Нет
2.	Выполнен общий (клинический) анализ крови	Да/Нет
3.	Выполнено лабораторное исследование показателей гемостаза, включающее: определение международного нормализованного отношения (МНО), исследование уровня фибриногена в крови, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме	Да/Нет
4.	Выполнено измерение артериального давления на периферических артериях	Да/Нет

5.	Выполнена анемизация слизистой носа симпатомиметиками (АТХ: R01AA) или аппликационное применение гемостатических средств (АТХ: B02) при наличии продолжающегося НК и обнаружении источника кровотечения	Да/Нет
6.	Выполнена передняя тампонада носа при наличии продолжающегося НК и невозможности определения локализации источника кровотечения	Да/Нет

Список литературы

1. Богомильский М.Р. Детская оториноларингология: Руководство для врачей / Под ред. М.Р. Богомильского и В.Р. Чистяковой. В двух томах. Т.1. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 660с.: ил
2. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Балашов А.Л., Балашов Л.Д., Кравцова А.А., Трашков А.П., Пахомова М.А. О патогенезе синдрома острой кровопотери. *Педиатр.* 2019;10(3):93-100
3. Волков А.Г., Бойко Н.В., Киселёв В.В. Носовое кровотечение. – М.: АПП «Джангар», 2002. 276 с., ил
4. Довгалюк, А. Ю. Носовые кровотечения в структуре патологии лор-стационара / А. Ю. Довгалюк, Ш. М. Исмагилов, И. Ш. Гайнутдинов // Российская ринология. – 2011. – Т. 19, № 2. – С. 65-66. – EDN TJGBSB
5. Ивойлов А.Ю. Современные методы остановки носовых кровотечений у детей / А.Ю. Ивойлов [и др.] // Практика педиатра. 2023.№ 3. С. 19–26
6. Крюков А.И., Товмасян А.С., Шведов Н.В., Кишиневский А.Е., Мосин В.В. Сравнение различных видов тампонады полости носа после эндоназальных хирургических вмешательств. Вестник оториноларингологии. 2024. Т. 89. № 4. С. 101.
7. Крюков А.И. Спонтанные носовые кровотечения: методы создания гемостаза. Учебно-методическое пособие №37. Крюков А.И., Плавунов Н.Ф. и др.– Москва. 2024. 24 с
8. Оториноларингология: Национальное руководство/ Н.А. Дайхес, Ю. К. Янов [и др.]. – Москва 2024.
9. Пискунов С.З. Руководство по ринологии/ Под ред. Г.З. Пискунова, С.З. Пискунова. – М.: Литтерра, 2011. 960 с
10. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С. Массивная кровопотеря в педиатрической практике. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(1):70-86.

11. Товмасян А.С. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (синдром Рандю-Ослера) / А. С. Товмасян, В. В. Мосин, Е. В. Носуля [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2022. – Т. 87, № 5. – С. 86-91. – DOI 10.17116/otorino20228705186. – EDN FXTCPO.
12. Файзулина Р.А. Этиологические причины и тактика диагностики кровотечений у детей: учебное пособие / Р.А.Файзуллина, О.И.Пикуза, А.М.Закирова. – Казань: КГМУ, 2015. – 76 с
13. Царапкин Г.Ю. Коморбидный фон и оценка летальности, связанной с носовыми кровотечениями / Г. Ю. Царапкин, Н. Л. Кунельская, Н. Ф. Плавунов [и др.] // Российская ринология. – 2022. – Т. 30, № 1. – С. 33-39. – DOI 10.17116/rosrino20223001133. – EDN NIEIQH.
14. Ando Y., Iimura J., Arai S., et al. Risk factors for recurrent epistaxis: importance of initial treatment. Auris Nasus Larynx. 2014; 41: 41–45.
15. Bahit M.C., Lopes R.D., Wojdyla D.M., et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Heart. 2017; 103: 623–628.
16. Baugh, T. P., & Chang, C. W. D. (2018). Epidemiology and Management of Pediatric Epistaxis. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 159(4), 712–716.
17. Bequignon E., Verillaud B., Robard L., et al. Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL): first-line treatment of epistaxis in adults. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2017; 134: 185–189 .
18. BMJ. Best practice in epistaxis. https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/421. Published 2017. Accessed November 7, 2018.
19. Shay S., Shapiro N.L., Bhattacharyya N., Epidemiological characteristics of pediatric epistaxis presenting to the emergency department, International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2017), doi: 10.1016/j.ijporl.2017.10.026
20. Burton M.J., Dorée C.J. Interventions for Recurrent Idiopathic Epistaxis in Children. // Cochrane Database Syst Rev. 2004. N 1. CD004461
21. Cetinkaya E.A., Arslan I.B., Cukurova I. Nasal foreign bodies in children: types, locations, complications and removal. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015; 79: 1881–1885.
22. Chiu T.W., McGarry G.W. Prospective clinical study of bleeding sites in idiopathic adult posterior epistaxis. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 137: 390–393.
23. Chong L.Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Schilder A.G., Burton M.J. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(4): CD011996.
24. Civelek B., Kargi A.E., Sensoz O., Erdogan B. Rare complication of nasal packing: alar region necrosis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000; 123: 656–657.
25. Davies K., Batra K., Mehanna R. et al. Pediatric epistaxis: Epidemiology, management & impact on quality of life, Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. (2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.05.013

26. Delaney M., Wendel S., Bercovitz R.S., et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. Lancet. 2016; 388: 2825–2836.
27. Denas G., Marzot F., Offelli P., et al. Effectiveness and safety of a management protocol to correct over-anticoagulation with oral vitamin K: a retrospective study of 1,043 cases. J Thromb Thrombolysis. 2009; 27: 340–347.
28. Denholm S.W., Maynard C.A., Watson H.G. Warfarin and epistaxis—a case controlled study. J Laryngol Otol. 1993; 107: 195–196.
29. Dokuyucu R., Gokce H., Sahan M., et al. Systemic side effects of locally used oxymetazoline. Int J Clin Exp Med. 2015; 8: 2674–2678.
30. Doo G., Johnson D.S. Oxymetazoline in the treatment of posterior epistaxis. Hawaii Med J. 1999; 58: 210–212.
31. Dubel G.J., Ahn S.H., Soares G.M. Transcatheter embolization in the management of epistaxis. Semin Intervent Radiol. 2013; 30: 249–262.
32. Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. Annals of Family Medicine. 2005;3:223—228. https://doi.org/10.1370/afm.272
33. Garcia Callejo F.J., Becares M.C., Calvo G.J., Martinez B.P., Marco S.M., Marco A.J. Epistaxis and dabigatran, a new non-vitamin K antagonist oral anticoagulant. Acta Otorrinolaringol Esp. 2014; 65: 346–354.
34. Goljo E., Dang R., Iloreta A.M., Govindaraj S. Cost of management in epistaxis admission: impact of patient and hospital characteristics. Laryngoscope. 2015; 125: 2642–2647.
35. Gottlieb M., DeMott J.M., Peksa G.D. Topical tranexamic acid for the treatment of acute epistaxis: a systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother. 2019; 53: 652–657.
36. Gremmel T., Panzer S. Oral antiplatelet therapy: impact for transfusion medicine. Vox Sang. 2017; 112: 511–517.
37. Hajimaghsoudi M, Largani H.A., Baradaranfar M.H., Aghabagheri M., Jafari M.A., Saeedi M. A novel method for epistaxis management: randomized clinical trial comparing nose clip with manual compression. Am J Emerg Med. 2018; 36: 149–150.
38. Halderman A.A., Ryan M.W., Clark C., et al. Medical treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence-based review. Int Forum Allergy Rhinol. 2018; 8: 713–728.
39. Haraguchi H., Ebihara S., Saikawa M., Mashima K., Haneda T., Hirano K. Malignant tumors of the nasal cavity: review of a 60-case series. Jpn J Clin Oncol. 1995; 25: 188–194.
40. Khan M., Conroy K., Ubayasiri K., et al. Initial assessment in the management of adult epistaxis: systematic review. J Laryngol Otol. 2017; 131: 1035–1055.
41. Khan M., Conroy K., Ubayasiri K., et al. Initial assessment in the management of adult epistaxis: systematic review. J Laryngol Otol. 2017; 131: 1035–1055.

42. Khan M.K., Reda El., Badawey M., Powell J., Idris M. The utility of FloSeal haemostatic agent in the management of epistaxis. J Laryngol Otol. 2015; 129: 353–357
43. Kitamura T., Takenaka Y., Takeda K., et al. Sphenopalatine artery surgery for refractory idiopathic epistaxis: systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2019; 129: 1731–1736.
44. Klossek J.M., Dufour X., de Montreuil C.B., et al. Epistaxis and its management: an observational pilot study carried out in 23 hospital centres in France. Rhinology. 2006; 44: 151–155.
45. Korkmaz H., Yao W.C., Korkmaz M., Bleier B.S. Safety and efficacy of concentrated topical epinephrine use in endoscopic endonasal surgery. Int Forum Allergy Rhinol. 2015; 5: 1118–1123.
46. Krempl G.A., Noorily A.D. Use of oxymetazoline in the management of epistaxis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1995; 104: 704–706
47. Kumar S., Shetty A., Rockey J., Nilssen E. Contemporary surgical treatment of epistaxis: what is the evidence for sphenopalatine artery ligation? Clin Otolaryngol Allied Sci. 2003; 28: 360–363.
48. Lasjaunias P., Marsot-Dupuch K., Doyon D. The radio-anatomical basis of arterial embolisation for epistaxis. J Neuroradiol. 1979; 6: 45–53.
49. Leung R.M., Smith T.L., Rudmik L. Developing a laddered algorithm for the management of intractable epistaxis: a risk analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015; 141: 405–409.
50. Li T., Li F., Cha X., Wang S., Yan J., Wang T., Liang C., Zhuang C., Ren W., Liu H. A Systematic Review and Meta-analysis of the Effects of Topical Tranexamic Acid versus Topical Vasoconstrictors on the Management of Epistaxis. Curr Pharm Des. 2023;29(19):1497-1503. doi: 10.2174/1381612829666230214093136.
51. Lopez F., Triantafyllou A., Snyderman C.H., et al. Nasal juvenile angiofibroma: current perspectives with emphasis on management. Head Neck. 2017; 39: 1033–1045.
52. Mattoo O., Yousuf A., Mir A., Muzaffar R., Pampori R. Control of anterior epistaxis: a comparative analysis of the decongestive effect of xylometazoline and adrenaline in idiopathic epistaxis in emergency settings. Clinical Rhinology. 2011; 4: 130–135.
53. McClurg S.W., Carrau R. Endoscopic management of posterior epistaxis: a review. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014; 34: 1–8.
54. McLeod R.W.J., Price A., Williams R.J., Smith M.E., Smith M., Owens D. Intranasal cautery for the management of adult epistaxis: systematic review. J Laryngol Otol. 2017; 131: 1056–1064.
55. Montastruc F., Montastruc G., Taudou M.J., Olivier-Abbal P., Montastruc J.L., Bondon-Guitton E. Acute coronary syndrome after nasal spray of oxymetazoline. Chest. 2014; 146: e214–e215.
56. Moumoulidis I., Draper M.R., Patel H., Jani P., Price T. A prospective randomised controlled trial comparing Merocel and Rapid Rhino nasal tampons in the treatment of epistaxis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2006; 263: 719–722.

57. Murray S., Mendez A., Hopkins A., El-Hakim H., Jeffery C.C., Côté D.W.J. Management of persistent epistaxis using floseal hemostatic matrix vs traditional nasal packing: a prospective randomized control trial. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2018; 47: 3.
58. National ENT Trainee Research Network. Epistaxis 2016: national audit of management. J Laryngol Otol. 2017; 131: 1131–1141
59. Neil McIntosh, Jacqueline Y.Q.M., Adrian M. Epidemiology of Oronasal Hemorrhage in the First 2 Years of Life: Implications for Child Protection. Pediatrics November 2007; 120 (5): 1074–1078. 10.1542/peds.2007-2097
60. Pierucci P., Lenato G.M., Suppressa P., et al. A long diagnostic delay in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire-based retrospective study. Orphanet J Rare Dis. 2012; 7: 33.
61. Pletcher S.D., Metson R. Endoscopic ligation of the anterior ethmoid artery. Laryngoscope. 2007; 117: 378–381.
62. Rhinitis and epistaxis in patients treated by anti-angiogenic therapy / V. Prulière-Escabasse et al. // Invest New Drugs. 2009. Vol. 27. P. 285–286
63. Rudmik L., Smith T.L. Management of intractable spontaneous epistaxis. Am J Rhinol Allergy. 2012; 26: 55–60.
64. Safety and Efficacy of Blue Light Laser Treatment in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia/ DOI 10.1002/lsm.23289/ Mattis Bertlich, Lasers in Surgery and Medicine, 2020
65. Sanders Y.V., Fijnvandraat K., Boender J., et al. Bleeding spectrum in children with moderate or severe von Willebrand disease: relevance of pediatric-specific bleeding. Am J Hematol. 2015; 90: 1142–1148.
66. Schaitkin B., Strauss M., Houck JR. Epistaxis: medical versus surgical therapy. A comparison of efficacy, complications, and economic considerations. Laryngoscope. 1987; 97: 1392–1396.
67. Schwartz R.H., Estroff T., Fairbanks D.N., Hoffmann N.G. Nasal symptoms associated with cocaine abuse during adolescence. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1989; 115: 63–64.
68. Shargorodsky J., Bleier B.S., Holbrook E.H., et al. Outcomes analysis in epistaxis management: development of a therapeutic algorithm. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013; 149: 390–398.
69. Shovlin C.L., Guttmacher A.E., Buscarini E., et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet. 2000; 91: 66–67.
70. Strach K., Schrock A., Wilhelm K., et al. Endovascular treatment of epistaxis: indications, management, and outcome. Cardiovasc Intervent Radiol. 2011; 34: 1190–1198.
71. Thiele B., Abdel-Aty Y., Marks L., Lal D., Marino M. Sclerotherapy for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis: A Systematic Review. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2023 Jan;132(1):82-90
72. Toner J.G., Walby A.P. Comparison of electro and chemical cautery in the treatment of anterior epistaxis. J Laryngol Otol. 1990; 104: 617–618.

73. Tunkel D.E., Anne S., Payne S.C., Ishman S.L., Rosenfeld R.M., Abramson P.J., Alikhaani J.D., Benoit M.M., Bercovitz R.S., Brown M.D., Chernobilsky B., Feldstein D.A., Hackell J.M., Holbrook E.H., Holdsworth S.M., Lin K.W., Lind M.M., Poetker D.M., Riley C.A., Schneider J.S., Seidman M.D., Vadlamudi V., Valdez T.A., Nnacheta L.C., Monjur T.M. Clinical Practice Guideline: Nosebleed (Epistaxis). Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Jan;162(1_suppl):S1-S38. doi: 10.1177/0194599819890327. PMID: 31910111.
74. Zahed R., Mousavi J.M.H., Naderi A., Naderpour Z., Saeedi M. Topical tranexamic acid compared with anterior nasal packing for treatment of epistaxis in patients taking antiplatelet drugs: randomized controlled trial. Acad Emerg Med. 2018; 25: 261–266.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Вахрушев Сергей Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный оториноларинголог Сибирского федерального округа, член национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, конфликт интересов отсутствует;
2. Ивойлов Алексей Юрьевич – доктор медицинский наук, профессор, главный внештатный специалист детский оториноларинголог, член национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, конфликт интересов отсутствует;
3. Карнеева Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, конфликт интересов отсутствует.
4. Кишиневский Александр Евгеньевич – кандидат медицинских наук, член национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, конфликт интересов отсутствует.
5. Кунельская Наталья Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, конфликт интересов отсутствует;
6. Товмасян Анна Семеновна – кандидат медицинских наук, врач высшей медицинской категории, член национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, конфликт интересов отсутствует;
7. Яновский Валерий Валерьевич – кандидат медицинских наук, врач высшей медицинской категории, член национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи-педиатры;
2. врачи-педиатры городские (районные);
3. врачи-педиатры участковые;
4. врачи-терапевты;
5. врачи-терапевты подростковые;
6. врачи-терапевты участковые;
7. врачи-терапевты участковые цеховых врачебных участков;
8. судовые врачи;
9. врачи общей практики (семейные врачи);
10. врачи-оториноларингологи;
11. врачи-сурдологи-оториноларингологи.

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	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, 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 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**
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 6. Сравнительная характеристика методов остановки носового кровотечения

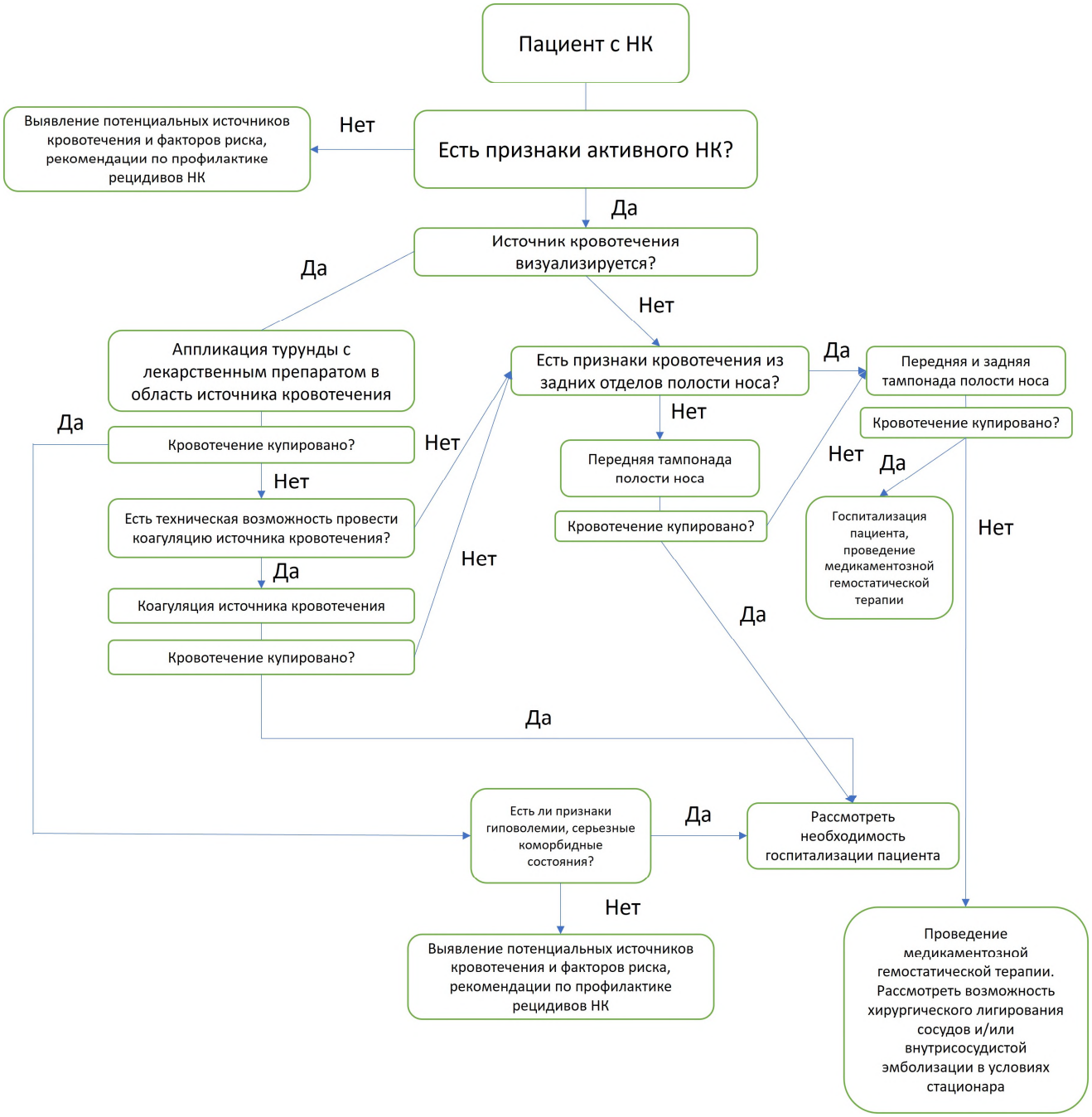
Метод остановки НК	Технология и материалы	Положительные стороны метода	Отрицательные стороны метода
Механические способы остановки НК			
Прижатие крыла носа к перегородке		Легкий способ для пациента	Способствует сдавлению и тромбообразованию поврежденного сосуда
Аппликация лекарственных средств	Ватная или марлевая турунда: Симпатомиметики (АТХ: R01AA) [52]; Этамзилат ** (Код АТХ: B02BX01) [35]; #Транексамовая кислота** (Код АТХ: B02AA02) [35,38]	Легкий способ, более уверенный гемостаз, чем обычное прижатие крыла носа к перегородке	Кратковременное воздействие, не исключен рецидив НК
Передняя тампонада полости носа	Марлевая турунда. Тампон из поливинилацетата.	Сетчатая структура служит своеобразной искусственной матрицей сгустка	Травматизация здоровых участков слизистой оболочки (повышается риск РНК), формирование спаек. Боль при установке и удалении тампонов. Сравнительно высокий риск рецидива кровотечения при удалении тампонов. Нарушение дренажной функции ОНП и СТ. Нарушение носового дыхания. Головная боль. Развитие гнойно-воспалительных процессов верхних дыхательных путей и уха.
	Пневматические	Возможно одновременно	При высоком давлении –

	тампоны. Тампоны для заполнения жидкостью (наливные)	выполнить переднюю и заднюю тампонаду некоторыми моделями. Отсутствие ишемии ткани при умеренном давлении.	болевой синдром. Стоимость выше, чем у марлевых и поливинилацетатных тампонов
	Биодеградируемые материалы, например, губка коллагеновая кровоостанавливающая	Атравматичность установки. Способность к набуханию. Отсутствие необходимости к удалению.	Ограниченная эффективность при высокой интенсивности кровотечения.
Задняя тампонада полости носа и носоглотки	Марлевая турунда, марлевый тампон, Катетер Фолея, Наливной тампон для задней тампонады	Уверенный гемостаз при кровотечениях из задних отделов	Тяжело переносится пациентом (выраженное затруднение носового дыхания, головная боль) Развитие гнойно-воспалительных процессов верхних дыхательных путей и уха.
Назальная клипса	Назальная клипс	Возможность регулирования силы давления браншей, применимость. При двустороннем кровотечении, минимальный риск инфицирования	Ограничена в использование (только при НК из зоны Киссельбаха-Литтла)
Физические способы остановки НК			
Электрокаустика	электрокаутер	Надежный гемостаз	Истончение слизистой оболочки Термическое поражение слизистой оболочки, в последующем приводящее к рубцеванию
Электрокоагуляция	Моно- и биполяр	Локальный быстрый гемостаз	Термическое поражение слизистой оболочки Использование с 2х сторон повышает риск развития перфорации перегородки носа
Лазерная фотокоагуляция	Лазер с определенной длинной волны	Не приводит к атрофии слизистой оболочки	Метод применим в «сухом поле» (не используется при

			продолжающемся кровотечении)
Аргоновая и плазменная коагуляция	Аргоновый лазер	Надежный гемостаз	Развитие некроза
Криовоздействие	Жидкий азот	Не оставляет грубых рубцов	Реактивный отек слизистой оболочки полости носа, появление фибринозного и некротического налета
Химические способы остановки НК			
Химические вещества	Серебра нитрат (Код АТХ: D08AL01)	Локальная коагуляция. Не требует дополнительного оборудования.	Формирование атрофического процесса в полости носа. Сухой некроз, раздражение прилежащих тканей, формирование корок, провокация рецидивов НК.
Хирургические способы остановки НК			
Перевязка сосудов внутренней верхнечелюстной, передней решетчатой, крыловидно-небной и наружной сонной артерий	Операционная и набор инструментов	Надежный гемостаз	Перевязка НСА может приводить к усилению НК, за счет множества коллатералей между НСА и ВСА
Селективная эндоваскулярная эмболизация сосуда	Рентген-операционная	Надежный и эффективный способ гемостаза	Сложный и дорогостоящий метод. Возможны рецидивы. Осложнения – инсульт, гемипарез, лицевые боли.
Фармакологические способы остановки НК			
Этамзилат** (Код АТХ: B02BX01) [73]	Усиление агрегации и адгезии тромбоцитов, повышение резистентности мембраны эндотелиоцитов (т.е. коррекции вторичной	Применим при краниофациальных травмах	Побочное действие препарата

	вазопатии на фоне нарушений тромбоцитарного звена гемостаза); стимуляции факторов свертывания при отсутствии эффекта гиперкоагуляции		
Витамин К	Усиливает гемостатический эффект других препаратов	Показан при алкогольной интоксикации и поражении печени	Оказывает действие через 12-24 ч
Аминокапроновая кислота ** (Код АТХ: B02AA01) [35,38]; Транексамовая кислота** (Код АТХ: B02AA02)_ [35,38]	Ингибитор системы фибринолиза	Быстрый и эффективный гемостаз	Противопоказан при ЧМТ, может усилить гиперкоагуляцию

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

НК могут возникать по различным причинам, включая механическую травму, сухость в носу, приём лекарственных препаратов, заболевания полости носа и общие заболевания, приводящие к нарушению свертывания крови.

Кровотечение из носа можно уменьшить или предотвратить, устранив сопутствующие факторы, такие как пальцевая травма (ковыряние в носу) и интенсивное сморкание, а также соблюдая надлежащую гигиену носа. Увлажнение носа назальными спреями с морской водой или гиалуроновой кислотой может быть полезным при возникновении кровотечений на фоне сухости в носу. Также может оказаться полезным наличие увлажнителя воздуха у кровати. Кровотечение из носа может вызвать стресс, поэтому важно сохранять спокойствие и знать, как остановить кровотечение заранее.

При возникновении кровотечения одним из первых действий, которое необходимо сделать, это наклониться вперед и зажать крылья носа как минимум на 5 минут. Если кровотечение из носа не прекратится, продолжайте удерживать его в течение полных 15 минут. Спреи для носа с препаратами из группы симпатомиметиков могут замедлить НК. Высморкайтесь, чтобы очистить нос от сгустков, а затем распылите 2 дозы спрея в кровоточащую ноздрю и продолжайте прижимать крыло носа в течение 5 минут. Вы можете повторить это один раз. Допустимо также установить в кровоточащую половину носа ватный тампон, смоченный спреями для носа с препаратами из группы симпатомиметиков. Старайтесь не глотать кровь, если она стекает в горло, а выплевывать. Если, несмотря на все вышеперечисленные методы, кровотечение из носа не прекращается, вам следует обратиться к врачу.

Если кровотечение сильное или длится дольше 15 минут, или вы чувствуете слабость или головокружение, немедленно обратитесь за медицинской помощью в отделение неотложной помощи или позвоните по номеру 103 для вызова скорой медицинской помощи.

Если вам проводились медицинские вмешательства для остановки НК вы должны бережно относиться к своему носу, чтобы дать ему возможность зажить. Избегайте сморкания, физических нагрузок, поднятия тяжестей и закладывания в нос ватных дисков

или салфеток как минимум в течение недели. Вы можете использовать физиологический раствор NaCl или средства для увлажнения носа 1-3 раза в день.

Если НК возникают на фоне приема лекарственных препаратов для разжижения крови, вам следует проконсультироваться с врачом, который назначил эти препараты на предмет необходимости корректировки назначения. Если у вас сильное НК, не принимайте дополнительные дозы препаратов, разжижающих кровь, до тех пор, пока вас не обследуют, но такое обследование не следует откладывать.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не применяется.

Клинические рекомендации

Инфекция, специфичная для перинатального периода

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	P39.8, P39.9, P37.9
Возрастная группа:	Дети
Год утверждения:	**2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН)

УТВЕРЖДАЮ

Председатель Совета Российского общества неонатологов, д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии им. профессора А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

_____ О.В. Ионов

Дата

Оглавление

Оглавление 2

Список сокращений 4

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 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 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 17

2.3 Лабораторные диагностические исследования 18

2.4 Инструментальные диагностические исследования 23

2.5 Иные диагностические исследования 24

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 24

3.1 Консервативное лечение 24

3.2 Хирургическое лечение 29

3.3 Иное лечение 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 29

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 29

6. Организация оказания медицинской помощи 30

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 30

Критерии оценки качества медицинской помощи 30

Список литературы 33

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 52

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 54

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 58

Приложение А3.1 Связанные документы 58

Приложение А3.2 Основной спектр молекулярно-биологических исследований на наличие инфекционных патогенов, встречающихся в перинатальном периоде 59

Приложение А3.3 Антибактериальная терапия 62

Приложение А3.4 Коррекция антибактериальной терапии 66

Приложение В. Информация для пациента 68

Приложение Г1-Г N. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 70

Список сокращений

АБТ – антибактериальная терапия

АБ - антибиотик

АД – артериальное давление

БЛД – бронхолегочная дисплазия

БП – безводный промежуток

ВАИ - внутриамниотическая инфекция

ВЖК- внутрижелудочковое кровоизлияние

ВИ- врожденная инфекция

ВПГ- вирус простого герпеса

ВПС – врожденный порок сердца

ВУИ- внутриутробная инфекция

ДЦП- детский церебральный паралич

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗВУР- задержка внутриутробного роста

ЗРП – задержка роста плода

ИСПП - инфекция, специфичная для перинатального периода

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ - интерлейкин

ИМП – инфекция мочевыводящих путей

КОС – кислотно-основное состояние

МВС – мочевыводящая система

МО – медицинская организация

НБО - наследственные болезни обмена

НИ – нейтрофильный индекс

НСГ – нейросонография

ОАК – общий (клинический) анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОПНиНД – отделение патологии новорожденных и недоношенных детей

ОРИТН – отделение реанимации, интенсивной терапии новорожденных

ПИ - перинатальная инфекция

ПВЛ- перивентрикулярная лейкомаляция

ПИТ – палата интенсивной терапии

ПКТ – прокальцитониновый тест (белок острой фазы воспаления)

ПЛГН- персистирующая легочная гипертензия новорожденных

ПП – парентеральное питание

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РДС – респираторный дистресс-синдром

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

САМ- синдром мекониальной аспирации

СМЖ – спинно-мозговая жидкость

СРБ – С-реактивный белок (белок острой фазы воспаления)

СГВ – стрептококк группы В

ССВО - синдром системного воспалительного ответа

ТТН - транзиторное тахипноэ новорожденных

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦМВИ- цитомегаловирусная инфекция

ЦНС - центральная нервная система

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЭХО-КГ – эхокардиография

SpO2 – сатурация, насыщение крови кислородом, измеряемое методом пульсоксиметрии.

Термины и определения

Инфекция, специфичная для перинатального периода (ИСДПП) – это инфекционный процесс (воспаление), возникающий в различных органах и/или системах плода в период с 22 полной недели (154-го дня) или новорожденного по 7-е сутки включительно (168 часов) внеутробной жизни, при которой в организме внутриутробного плода и/или новорожденного ребенка произошли характерные для инфекционной болезни клинические и патоморфологические изменения, выявляемые антенатально или после рождения.

Перинатальная инфекция (ПИ) - это инфекционное заболевание плода и/или новорожденного, возникающее преимущественно в результате внутриутробного инфицирования вследствие гематогенного (трансплацентарного), амниотического, восходящего или нисходящего пути проникновения возбудителя, которая реализовалось с 22-й недели гестации, а также постнатально (при раннем постнатальном семейном или госпитальном контакте), с клиническими проявлениями заболевания в течение раннего неонатального периода.

Врожденная инфекция (ВИ) – инфекционная болезнь, при которой инфицирование плода и развитие болезни, т.е. клиническая ее манифестация, произошли внутриутробно (антенатально и/или интранатально) и к моменту рождения ребенка имеются клинические, параклинические и прочие признаки инфекционного процесса.

Другая уточненная инфекция, специфичная для перинатального периода - перинатальная инфекция с уточненной этиологией и/или локализацией воспалительного очага.

Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная – перинатальная инфекция с неустановленным возбудителем.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Инфекция, специфичная для перинатального периода или перинатальная инфекция – это инфекционный процесс (воспаление), возникающий в различных органах и/или системах плода и новорожденного ребенка в период с 22 полной недели (154-го дня) по 7-е сутки включительно (168 часов) внеутробной жизни, при которой в организме плода и/или новорожденного произошли характерные для инфекционной болезни клинические и патоморфологические изменения, выявляемые антенатально или после рождения [1-4].

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

Перинатальные инфекции занимают ведущее место среди причин заболеваемости, материнской и перинатальной смертности. Инфекции относятся к основным причинам прерывания беременности и преждевременных родов.

Термин «перинатальные инфекции» принято применять к инфекциям, передающимся от матери к ребенку в период внутриутробного развития (внутриутробные/врожденные), во время родов (собственно перинатальные, или интранатальные), а также непосредственно после родов (постнатальные инфекции) с их реализацией в раннем неонатальном периоде жизни.

Возбудители перинатальных инфекций многообразны [4-12]. Это могут быть бактерии [*Group B streptococcus, Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Treponema pallidum, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis*], вирусы [*Herpes simplex virus, Cytomegalovirus, Respiratory syncytial virus, Rubella* и другие], атипичные возбудители [*Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumonia* и другие], грибы [*Candida spp*.], простейшие [*Toxoplasma gondii*].

Принципиальным отличием перинатальных инфекций (ПИ) и врожденных инфекций (ВИ) является доказанная связь последней инфекции с материнским организмом.

При физиологическом течении беременности плод хорошо защищён плацентой и околоплодными оболочками от воздействия различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Патологическое же течение беременности, обусловленное, в первую очередь, инфекционными причинами, способствует проникновению возбудителей в организм плода, преодолев плацентарные барьеры (трансплацетарно или восходящим путем), способствуя развитию у него воспалительной реакции при микробной инвазии.

В подавляющем большинстве инфицирование плода начинается с поражения плаценты. Инфекционно-воспалительный процесс в плаценте и в околоплодных оболочках – внутриамниотическая инфекция (ВАИ) неблагоприятно сказывается на жизнедеятельности плода, нарушая трансплацентарный обмен веществ, обеспечивающий потребности плода. Плацентарная мембрана проницаема для антител и для микроорганизмов, включая бактерии, простейшие, вирусы. Патогенные микроорганизмы с током крови попадают в ворсины хориона плаценты, фиксируются в них и формируют очаг воспаления. Даже если заболевание матери не сопровождается проникновением возбудителя в организм плода, то проявляется токсическое действие продуктов жизнедеятельности возбудителей [13].

Негативное влияние антенатальной инфекции на состояние фето-плацентарного комплекса во многом зависит от срока гестации на момент инфицирования, вида возбудителя, его вирулентности, массивности обсеменения, первичности или вторичности инфекционного процесса у беременной, путей проникновения инфекции к плоду, степени распространённости, интенсивности воспалительного процесса, выраженности и характера изменений иммунного ответа беременной.

Антенатально инфекционный агент попадает к плоду гематогенно (трансплацентарно) или через инфицированные околоплодные воды восходящим (из цервикального канала) или нисходящим (из маточных труб) путем, трансмембранно (через околоплодные оболочки при эндометрите, плацентите), ятрогенно (при медицинских манипуляциях), контактно [6,14]. Большинство микроорганизмов, выявленных у детей с ПИ, имеет относительно низкую вирулентность. Предполагается, что, попав в полость матки, они стимулируют инфильтрацию и активацию нейтрофилов и приводят к увеличению синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов, простагландинов и матричных металлопротеаз. Данные изменения способствуют созреванию шейки матки, разрыву мембраны, сокращению матки и преждевременному излитию околоплодных вод [4, 14, 15].

Известно, что процесс воспаления - это комплексный местный и общий защитно-приспособительный механизм, возникающий в ответ на повреждение или действие патогенного «раздражителя» и проявляющийся в реакциях, направленных на устранение продуктов и агентов повреждения. Начинается с развития острофазового ответа, сопровождается нарастанием в плазме крови концентрации белков острой фазы воспаления, продукция которых происходит в печени и регулируется цитокинами [16].

Инфекция перинатального периода и развитие системного воспалительного процесса у плода с активацией его иммунной системы часто приводит к преждевременным родам и доказанной внутриамниотической инфекции [17-21]. Новорожденные у матерей с хориоамнионитом относятся к группе высокого риска по развитию неонатального сепсиса [22-25], бронхолегочной дисплазии (БЛД), внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) [26-29], неонатальной смерти [30, 31].

Отмечено, что системный воспалительный ответ у плода способствует развитию не только генерализованного инфекционного процесса, в том числе сепсиса, но и неинфекционному нейровоспалению, способствующему формированию ПВЛ с глиозом и повреждением нейронов, развитию ВЖК, ПВЛ. Кроме того, повышается риск отдалённых последствий (БЛД, детский церебральный паралич (ДЦП), ретинопатия недоношенных, нейросенсорная тугоухость), младенческой смерти [32].

Факторами высокого риска инфицирования плода являются воспалительные заболевания матки и её придатков, кольпит, бактериальный вагиноз, маловодие или многоводие, отягощённый акушерско-гинекологический анамнез (неоднократное искусственное прерывание беременности с осложненным послеабортным периодом, привычное невынашивание, врожденные пороки развития и антенатальная гибель плода), плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного роста и развития плода, использование иммуносупрессивной терапии, хирургическая коррекция истмикоцервикальной недостаточности, иммунодефицитные состояния [2].

Особо значимым фактором риска для инфицирования плода являются инфекционные заболевания матери, выявленные во время текущей беременности, колонизация биологических локусов матери различными патогенными микроорганизмами, в том числе гемолитическим стрептококком группы В, хориоамнионит в родах.

К интранатальным факторам риска относятся преждевременный разрыв околоплодных оболочек, длительный безводный период, преждевременные роды, асфиксия в родах и аспирация мекония [33].

У плода развитие инфекционного состояния в зависимости от срока гестации может проявиться врождёнными аномалиями развития, преждевременным родоразрешением, задержкой роста и развития, внутриутробной гибелью, клиническими признаками инфекции сразу после рождения и/или через несколько часов, дней (если инфицирование произошло интранатально).

Воспалительный процесс может локализоваться в каком-либо органе или приобретать системный (генерализованный) характер, в ряде ситуаций попадание инфекционного агента в макроорганизм не обязательно сопровождается клиническими проявлениями, что свидетельствует о бессимптомном или субклиническом течении инфекции [1-7].

Трансформация ПИ в генерализованный процесс обусловлена факторами, снижающими реактивность организма, а именно развитием внутриутробной и интранатальной гипоксии, первичными и вторичными иммунодефицитами [34-36].

Доказана статистически достоверная связь с развитием инфекции, специфичной для перинатального периода (ИСДПП) и тяжестью последствий с такими факторами, как время инфицирования во время беременности, порядок инфицирования (первичное/повторное инфицирование/хроническое), продолжительность разрыва плодных оболочек у матери, вид родоразрешения, социально-экономические условия и грудное вскармливание [37].

Для предупреждения внутриутробного инфицирования должны учитываться все провоцирующие факторы. Исключение их возможного воздействия должно осуществляться с прегравидарного этапа и в течение всей беременности и родов.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

За период с 2017 по 2020 гг. в Российской Федерации (Приказ Росстата от 23.12.2024 N 674 «Об утверждении формы федерального статистического наблюдения № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» и указаний по ее заполнению») заболеваемость новорожденных детей инфекциями, специфичными для перинатального периода, составила около 1,4% [5]. Инфекционная заболеваемость в акушерских стационарах недоношенных детей, родившихся с массой тела 1000 г и более составила около 8%, недоношенных детей с ЭНМТ – около 27%, летальность в группах составила 1,6 и 21 %, соответственно.

Согласно данным Н.П. Шабалова (2020 г) инфекционные заболевания, специфичные для перинатального периода регистрируются у 2,3% живорожденных и составляют 6% случаев ранней неонатальной заболеваемости [6].

Инфекции, специфичные для перинатального периода, подлежат учету и регистрации в журнале учета инфекционных заболеваний по месту их выявления в медицинских организациях, а также в территориальных органах, уполномоченных осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор [38].

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

P39.8 Другая уточненная инфекция, специфичная для перинатального периода

P39.9 Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная

P37.9 Врожденная инфекционная или паразитарная болезнь неуточненная

В случаях, когда врожденные, перинатальные и паразитарные инфекции является уточненными (этиология и очаг), используется коды соответствующих нозологических форм инфекций – P23, P37.0-37.5, P39.0-39.4, которые описаны/указаны в соответствующих клинических рекомендациях .

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Утверждённой общей классификации ИСДПП, в том числе ВИ, не существует, но для каждой уточненной по этиологии инфекции и/или нозологической формы есть своя клиническая классификация. В этой связи, кодом МКБ Х P39.8 следует шифровать инфекции, если у новорожденного в первую неделю жизни определяются клинико-лабораторные признаки воспалительной реакции с выявлением возбудителя, уточненная (вирусная, бактериальная, паразитарная, грибковая, смешанная (полимикробная, вирусно-бактериальная)) и/или наличие очага инфекции, не прописанных в клинических рекомендациях и МКБ -10.

Код P39.9, P37.9 (неуточненная), следует использовать в случае, когда у новорожденного в первую неделю жизни выявляются клинико-лабораторные и/или морфологические признаки воспалительной реакции без идентификации возбудителя и локализации воспалительного очага.

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

Ранние клинические симптомы врождённых/перинатальных инфекции, как правило, не имеют специфических проявлений [5, 6, 39]. У новорожденного сразу после рождения могут быть выявлены состояния, свидетельствующие о неблагоприятном течении внутриутробного периода, а именно признаки ЗВУР, морфофункциональная незрелость, врождённые пороки развития (ВПР), множественные дисморфии, рождение в состоянии асфиксии на фоне хронической внутриутробной гипоксии. С первых часов или в первые дни жизни (72 часа) нарастают признаки ухудшения состояния, как проявления инфекционного токсикоза: нарушение терморегуляции (нестабильная температура ($\geq 38{,}5^0$C или $\leq 36{,}0^0$C), невозможность удерживать тепло самостоятельно), «мраморность», бледность кожи с сероватым оттенком, периоральный цианоз и/или акроцианоз, склерема, неясного генеза желтуха, ранняя и длительная желтушность слизистых оболочек и кожи, полиморфная геморрагическая сыпь (единичные, точечные петехии, экхимозы, сливные эритемы, крупные геморрагические и некротические очаги, с рождения или в ранние сроки, разной локализации), другие проявления геморрагического синдрома (желудочное, легочное кровотечение, макрогематурия, кровоточивость из мест проколов кожи). У новорожденного может быть снижение или отсутствие сосательного рефлекса, отказ от кормления, вялость, мышечная гипотония, гиперестезия, возбудимость или угнетение. Отмечаются эпизоды гипогликемии или гипергликемии, отечный синдром, респираторные нарушения (апноэ и/или тахипноэ, нарастание потребности в кислороде, в респираторной поддержке), проявления сердечно-сосудистой недостаточности (брадикардия (ЧСС сред. менее 110 уд/мин) и/или тахикардия (ЧСС сред. свыше 180 уд/мин), другие нарушения ритма, артериальная гипотензия (среднее артериальное давление менее 5 перцентиля для гестационного возраста). Возможно дисфункция со стороны желудочно-кишечного тракта (интолерантность к энтеральному питанию, вздутие живота, ослабление или отсутствие перистальтики при аускультации). При наличии манифестной/тяжелой инфекции, специфичной для перинатального периода инфекции могут быть следующие симптомы и синдромы: сепсис-подобный синдром (проводится дифференциальная диагностика с ранним неонатальным сепсисом), гепато-спленомегалия, цитопения (чаще моно – лейкопения, тромбоцитопения), пневмонит, гидроторакс, гепатит, чаще холестатический, патологическая желтуха, энтероколит/ гемоколит, асцит.

Клинические проявления инфекции при внутриутробном (антенатальном) или интранатальном инфицировании у новорожденного ребенка чаще всего манифестируют

в первые 72 часа жизни ребёнка (ранние инфекции), в группе детей, родившихся с экстремально низкой массой тела манифестация может задерживаться до 5-7 суток жизни. В 85% случаях симптомы инфекционного заболевания появляются в первые 24 часа жизни, часто через 6-8 часов после рождения (очень ранние инфекции), у 5% развивается в течение 24-48 часов, у 10% признаки инфекции возникают на 2-3 сутки жизни. У недоношенных детей первые клинические проявления начинаются от момента рождения с проявлений респираторных нарушений, что маскирует их под респираторный дистресс новорожденного.

Общие клинические признаки при диагностике инфекционно-воспалительного процесса у новорожденных, обусловленные перинатальной инфекцией, имеют неспецифические симптомы. Важно провести дифференциальную диагностику с другими инфекционными нозологическими формами, включая прежде всего ранний неонатальный сепсис и врожденную пневмонию.

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

Критерии установления диагноза инфекции, специфичной для перинатального периода

Для подтверждения диагноза ИСДПП необходимо [4, 14, 15, 17-21]:

1) *Тщательный сбор акушерско-гинекологического анамнеза и жалоб матери (см. раздел 1.2, 2.1);*
2) *Визуальный осмотр терапевтический новорожденного с выявлением одного или нескольких симптомов заболевания (см. раздел 1.6. Клиническая картина);*
3) *Лабораторные и инструментальные исследования для исключения очага инфекции (легкие, мочевыводящая система, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС)).*

С целью подтверждения реализации перинатальной инфекции ребенку проводится лабораторное обследование, оцениваются признаки инфекционного процесса [5, 40-45]:

1. *Общий (клинический) анализ крови развернутый:*

- *лейкопения менее 5*10/9/л или лейкоцитоз в 1-2 сутки жизни более 30*10^9/л; 3-7 с.ж. более 20* 10^9/л;*
- *нейтропения: 1-2 дня менее 5000 в 1 мкл; 3-5 день - менее 2000; 7 дней - менее 1700 мкл;*

- *нейтрофилез: более 20*10^9/л - 1-2 суток жизни; более 7-9*10^9/л - 3-7 суток жизни;*
- *нейтрофильный индекс (НИ): более 0,2;*
- *морфология нейтрофилов (исследуется в сомнительных случаях): токсическая зернистость, вакуолизация, появление телец Доли (базофильные участки в цитоплазме);*
- *тромбоцитопения: оценивается по номограммам, в зависимости от гестационного и паспортного возраста ребенка.*

2. Лабораторные маркёры синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) в анализе крови биохимическом общетерапевтическом [5, 6, 46-53]:

- повышенный уровень С-реактивного белка в крови (референсное значение по тест-системе к методике и типу анализатора) и других маркеров ССВО, принятых в конкретной медицинской организации (МО) (прокальцитонин, пресепсин и тд); с учетом того, что у новорожденных имеет место физиологический подъём С-реактивного белка в первые 2 дня жизни, выполнять его лучше не ранее 24 часов после рождения.

3. Метаболические изменения:

- *эпизоды интолерантности к глюкозе (как минимум дважды, при соответствующей возрасту скорости поступления глюкозы): гипогликемия менее 2,6 ммоль/л; гипергликемия более 10 ммоль/л;*
- *метаболический ацидоз с лактатемией (лактат сыворотки крови выше 2 ммоль/л)*

4. При наличии геморрагического синдрома: коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)

В раннем неонатальном периоде необходимо ИСДПП дифференцировать со следующими состояниями и нозологическими формами с подтверждённой этиологией:

- *Внутриутробные инфекции (врожденная ЦМВИ, ВПГ 1,2, 6 тип, токсоплазмоз);*
- *Неонатальный сепсис;*
- *Респираторный дистресс синдром (РДС) новорожденных;*
- *Врожденная пневмония;*
- *Менингит;*
- *Кардит;*
- *Некротизирующий энтероколит;*
- *ВПР: сердца, легких, диафрагмальная грыжа, кишечника, почек;*
- *Наследственные болезни обмена (НБО);*

- *Врождённые нарушения метаболизма;*
- *Асфиксия;*
- *Транзиторное тахипноэ новорожденных (ТТН);*
- *Неонатальная аспирация мекония;*
- *Персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН);*

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор акушерско-гинекологического анамнеза и жалоб матери для выявления группы риска развития инфекции, специфичной для перинатального периода [2, 4, 9, 19-21, 54-67]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств-4).

  Комментарии: *К материнским факторам риска развития инфекции, специфичной для перинатального периода относятся:*
  - *наличие острого или обострение хронического инфекционно-воспалительного заболевания;*
  - *акушерские инвазивные диагностические или лечебные процедуры;*
  - *наличие клинических признаков острых и персистирующих, в т.ч. бактериальных, инфекций до или во время родов;*
  - *длительное, частое нахождения матери на стационарном лечении во время данной беременности, неоднократные курсы антибактериальной, гормональной и/или цитотоксической терапий;*
  - *лабораторные данные у матери перед родами: повышенный уровень СРБ, лейкоцитоз (искл., лейкоцитоз после недавнего назначения кортикостероидов);*
  - *выявление в родовых путях матери патогенных микроорганизмов, в первую очередь, стрептококка В (СГВ) или его антигенов;*
  - *дородовое излитие околоплодных вод (безводный промежуток ≥ 18 часов);*
  - *повышение температуры матери тела во время родов ≥ 38° С на протяжении более 2 часов;*
  - *внутриматочные вмешательства во время беременности;*
  - *антибактериальная терапия у матери непосредственно перед родами или в родах защищенными пенициллинами или антибактериальными препаратами группы резерва;*

- *клинические проявления хориоамнионита или другой внутриамниотической инфекции;*
- *употребление матерью сырого мяса, сырых яиц, сырого молока или загрязнённых овощей и фруктов, либо контакт с фекалиями кошки во время беременности (Toxoplasma gondii);*
- *роды через естественные родовые пути при наличии первичной материнской инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1-го или 2-го типа (вирус простого герпеса);*
- *серонегативные матери, у которых развивается первичная инфекция во время беременности (цитомегаловирус) или обострение цитомегаловирусной инфекции у серопозитивных беременных (см. Клинические рекомендации «Врожденная цитомегаловирусная инфекция»);*
- *ВИЧ-инфекция у матери;*
- *употребление молочных продуктов и продуктов, не прошедших достаточной термической обработки (Listeria monocytogenes);*
- *бактериурия во время беременности.*

Основные симптомы хориамнионита в любом их сочетании включают фебрильную лихорадку (температура тела 38,0°С), тахикардию у матери (100 ударов/минуту), тахикардию у плода (160 ударов/минуту), гноевидные или гноевидно-сукровичные влагалищные выделения из влагалища, иногда со зловонным запахом [66, 69]. В диагностическом плане важное значение имеет патолого-анатомическое исследование последа и/или патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала плаценты с выявлением характерных воспалительных изменений в сосудах фетальной части плаценты и стенке пупочного канатика (децидуит, фунизит, васкулит, инфильтрации тканей плаценты), что указывает на возможную реализацию инфекционного процесса у новорожденного и является дополнительным критерием при верификации диагноза ВИ или ИСДПП (патолого-анатомическое исследование последа и/или патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала плаценты является обязательным для подтверждения диагноза) [34, 35, 38, 66, 70, 71]. Признаками хориоамнионита являются наличие воспаления плодных оболочек, амниотической жидкости и децидуальной ткани.

Дополнительные факторы риска реализации ИСДПП [33, 67] включают:

- *гестоз и другие осложнения беременности у матери;*
- *дефицит витамина D;*
- *преждевременный разрыв плодных оболочек;*
- *окрашенные меконием, со специфическим запахом околоплодные воды;*
- *преждевременные роды;*
- *дистресс плода;*
- *перинатальная гипоксия и асфиксия в родах;*
- *смерть детей в семье от тяжелых бактериальных инфекций в возрасте до 3 месяцев (подозрение на первичный иммунодефицит).*

При сборе анамнеза матери важно подтверждение инфекции при микробиологическом (культуральном) исследовании отделяемого женских половых органов (и/или амниотической жидкости) на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, проведение рациональной антибактериальной терапии с целью снижения неонатальной заболеваемости и гнойно-септических осложнений у матери [66, 72].

Необходимо также изучить сведения о вакцинации матери, эпидемиологический анамнез, профессиональные вредности (работа в детских коллективах, с животными и т.п.), путешествия, особенно во время беременности (характерны для Эпштейн-Барр вирусной инфекции (ВЭБ инфекции), малярии, лихорадки Денге, вирусы Зика и др.), наличие заболеваний с экзантемой во время беременности; особенности течения настоящей беременности: тромбоцитопения неуточненной этиологии, угроза и преждевременные роды, ВПР, задержка роста плода (ЗРП), водянка плода, ранее имевшие место замершие беременности и антенатальная гибель, плацентарная недостаточность, много- и маловодие.

К неонатальным факторам относятся недоношенность и ЗВУР, особенно диспластический тип, множественные дисморфии, ВПР и структурные аномалии.

2.2 Физикальное обследование

- Новорожденному с предполагаемой реализацией ИСДПП, **рекомендуется** проведение визуального осмотра терапевтического по органам и системам [5, 6, 8, 9, 49, 50, 56, 58, 87, 119-129].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *см. раздел 1.6. Клиническая картина.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Новорожденному с подозрением на течение ИСДПП **рекомендуется** провести исследование общего (клинического) анализа крови развернутого с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследованием уровня тромбоцитов в крови, расчётом нейтрофильного индекса (НИ), абсолютного количества нейтрофилов, для выявления воспалительных изменений с повтором исследования в возрасте 48-72 часов и при завершении курса антибактериальной терапии для решения вопроса об отмене или продолжении (смене) антибактериальной терапии [8, 73-78, 88].

  Для расчета нейтрофильного индекса: Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

  Для исследования общего (клинического) анализа крови развернутого с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследования уровня тромбоцитов в крови: Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии*: Повышенный уровень НИ и низкое абсолютное количество нейтрофилов являются предикторами инфекции у новорожденных. Чувствительность показателя абсолютного количества нейтрофилов составляет 78%, специфичность -73%, чувствительность НИ – 78%, специфичность – 75% [75-78,88-90]*.

- Новорожденному с подозрением на течение ИСДПП, **рекомендуется** провести микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность из пуповины или периферической вены и определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам с целью выявления и идентификации патогена, исключения сепсиса новорожденного и определения тактики антибактериальной терапии [58, 73, 81-83, 86-88, 91-93].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

  Комментарии: *Предпочтителен быстрый культуральный метод – (БКМ - Shell vial assay), при наличии возможности медицинской организации.*

  Микобиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность (в т.ч. и пуповинной) обладает высокой чувствительностью и специфичностью для

диагностики внутриутробной инфекции бактериальной этиологии [93]. Современные микробиологические исследования позволяют отличить истинную бактериемию от контаминации в культуре крови (с учетом возможности МО). Гемокультура считается отрицательной в отношении «Грам-» микроорганизмов при отсутствии роста в течение 48 часов, в отношении «Грам+» микроорганизмов при отсутствии роста колоний в ней в течение 72 часов. При этом гемокультура с высокой вероятностью считается контаминированной в случае появления роста колоний микроорганизмов позднее 72 часов инкубации. Современные системы позволяют идентифицировать возбудителя в 77%, 89%, 94% соответственно через 24 часа, 36 часа и 48 часов после забора крови. Отсутствие положительного результата высева из крови возбудителя НЕ исключает наличие инфекционного процесса у новорожденного (с учетом возможностей МО).

- Новорожденному с подозрением на течение ИСДПП в случае интубации трахеи, **рекомендуется** провести микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на грибы (дрожжевые и мицелиальные) и определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам для выявления возбудителя, исключения пневмонии и определения тактики антимикробной терапии [73, 81-83, 86, 87, 94].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: *Предпочтителен быстрый культуральный метод – (БКМ - Shell vial assay) при наличии возможности медицинской организации.*

- В случае наличия факторов риска развития ИСДПП или клинические и/или лабораторные признаки течения инфекции у матери новорожденному с подозрением на течение ИСДПП **рекомендуется** селективное обследование на инфекционные патогены (*Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, Parvovirus B19, HHV6, Herpes simplex virus types 1, 2, Varicella-Zoster virus, Rubella virus, Listeria monocytogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Staphylococcus spp., Toxoplasma gondii, Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma spp., Chlamydia spp., Treponema*

pallidum) для выявления возбудителей ИСДПП (Приложение А.3.2) [5, 6, 15, 47, 88, 91, 185].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *Спектр основных исследований представлен в приложении А.3.2.*

Проведение исследования крови методом ПЦР зависит от технических возможностей лаборатории МО. При отсутствии возможности количественного исследования допустимо проведение качественного исследования.

При получении результатов молекулярно-генетических анализов, подтверждающих этиологию инфекционного процесса, дальнейшая тактика ведения ребенка проводится в соответствии с существующими клиническими рекомендациями по конкретным нозологиям.

- Новорожденному с подозрением на течение ИСДПП **рекомендуется** провести исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови с контролем через 48-72 часа для выявления признаков ССВО и в конце курса антимикробной терапии для определения тактики антибактериальной терапии (отмена или продолжение терапии) [95-104].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств-2).

  Комментарии: *Референсные значение определяется используемым методом и типом анализатора в МО.*

  СРБ начинает вырабатываться через 4-6 часов после развития инфекционного процесса, удваивается через 8 часов и достигает максимального пика через 36-48 часов. Оценка СРБ в первые 6-8 часов после рождения обладает низкой чувствительностью 35-50% и наличием ложноположительных результатов 30% [45, 46, 98, 99]. *В этой связи, исследование уровня СРБ необходимо проводить через 24-48 часов после рождения (по показаниям возможно и ранее), а контроль не ранее 24-36 часов в динамике, что повышает чувствительность этого исследования до 74-98%, специфичность до 71-94%* [5, 45, 98-101]. *На повышение уровня СРБ в первые 24-48 часов после рождения могут влиять неинфекционные состояния новорожденного: травма, синдром мекониальной аспирации, ишемическое повреждение тканей и гемолиз* [100-103]. *Повышение уровня СРБ является ранним признаком бактериальной инфекции у доношенных детей, у*

недоношенных детей такая зависимость четко не доказана (чувствительность 68,5%, специфичность 85,5%) [102].

Определение и оценка ***других маркеров ССВО, для исключения генерализованного инфекционного процесса (неонатального сепсиса), проводится*** *с учетом возможностей МО:*

- исследование уровня ***пресепсина*** *в крови (чувствительность 80-94%, специфичность 75-100%,). Известно, что уровень пресепсина не зависит от: гестационного возраста, массы тела, раннего постнатального возраста, способа родоразрешения. Исследование уровня пресепсина в крови и интерлейкина-6 не используются для определения дальнейшей тактики антимикробной терапии (отмена, смена, пролонгация курса), а только для ранней диагностики инфекционного заболевания. [53, 105-111, 116-118];*

- определение уровня ***интерлейкина -6 (IL-6)*** *в крови (чувствительность 83-95%, ДИ 71-90% , специфичность 87- 95%, ДИ 78-93%) [112, 113].*

- исследование уровня ***прокальцитонина (ПКТ)*** *в крови оценивается в соответствии с пороговым значением в зависимости от возраста (часы) после рождения (чувствительность 87–94%, специфичность 74–90%). У новорожденных в течение первых 48 часов жизни отмечается физиологическое повышение ПКТ, признак инфекции ПКТ более 2,5 нг/мл, в первые 72 часа, после 72 – более 2,0 нг/мл [50]. Уровень ПКТ повышается в первые дни после травмы, хирургического вмешательства, тяжелых ожогов, у пациентов с инвазивными грибковыми инфекциями [114, 115].*

Определение и правильная оценка маркеров воспаления, использование в процессе диагностике комбинации указанных выше маркеров, повышает вероятность установления наличия инфекционного заболевания у новорожденного [16, 95-118].

- Новорожденному с подозрением на течение ИСДПП и наличием неврологических нарушений, характерных для инфекционного поражения ЦНС, **рекомендуется** проведение спинномозговой пункции и микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), исследование уровня белка в спинномозговой жидкости для исключения менингита/энцефалита [58, 93, 94].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: *Перед проведением спинномозговой пункции необходимо стабилизировать состояние новорожденного (респираторная терапия, лечение шока, судорог, геморрагического синдрома).*

- Новорожденному с подозрением на течение ИСДПП и наличием неврологических нарушений, характерных для инфекционного поражения ЦНС, **рекомендуется** микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы, определение ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) в спинномозговой жидкости методом ПЦР [5, 6, 58, 94].

  Для микробиологического (культурального) исследования спинномозговой жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы: Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

  Для определения ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) в спинномозговой жидкости методом ПЦР: Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: *Определение ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в спинномозговой жидкости методом ПЦР зависит от технических возможностей лаборатории МО. При отсутствии возможности количественного исследования допустимо проведение качественного исследования.*

  При получении результатов молекулярно-генетических анализов, подтверждающих этиологию инфекционного процесса, дальнейшая тактика ведения ребенка проводится в соответствии с существующими клиническими рекомендациями по конкретным нозологиям.

- Новорожденному с течением ИСДПП для исключения инфекции мочевыводящих путей рекомендуется исследование общего (клинического) анализа мочи [73, 86, 93, 185].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств- 5)

- Новорожденному с подозрением на течение ИСДПП для исключения инфекции мочевыводящих путей при патологических изменениях в общем (клиническом)

анализе мочи **рекомендуется** микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы [58, 73, 86, 93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Новорожденному с подозрением на течение ИСДПП при дыхательных нарушениях **рекомендуется** проведение рентгенографии лёгких с целью исключения пневмонии [5, 6, 47-49, 73, 91, 119-124]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

  Комментарии: *необходимо определить причину дыхательных расстройств у новорожденного и установить соответствующий диагноз: «Врожденная пневмония», «Респираторный дистресс-синдром новорожденных», «Синдром аспирации мекония», «ВПР сердца», «ВПР легких», «Интерстициальные заболевания легких» и др..*

- Новорожденному с подозрением на течение ИСДПП **рекомендуется** проведение эхокардиографии (ЭхоКГ), нейросонографии (НСГ), ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного) (УЗИ), ультразвукового исследования почек и надпочечников для оценки функции органов и систем [5, 6, 47, 49, 120].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

  Комментарии: *При сопутствующих нарушениях различных органов и систем проведение Эхо-КГ, НСГ, УЗИ могут способствовать своевременному назначению и коррекции симптоматической терапии. Необходимо исключить различные соматические заболевания (в первую очередь: ВПР: ВПС, ЦНС, ЖКТ и мочевыводящей системы (МВС).*

- Новорожденным с дисфункцией органов и систем, с целью контроля жизненно-важных функций и дифференциальной диагностики **рекомендовано** проведение суточного прикроватного мониторирования: измерение частоты сердцебиения (ЧСС), измерение частоты дыхания (ЧД), измерение артериального давления на

периферических артериях (АД, в т.ч. САД), пульсоксиметрия (SpO2), термометрия общая, определение объема мочи [5, 6, 47-49, 120, 125-127].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: *При сопутствующих нарушениях функции различных органов и систем проведение указанных исследований могут способствовать своевременному назначению и коррекции посиндромной и симптоматической терапии.*

2.5 Иные диагностические исследования

Применяются при наличии показаний у коморбидных пациентов в соответствии с объемом, установленным для диагностики коморбидного заболевания/состояния.

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

3.1 Консервативное лечение

1.Этиотропная эмпирическая антибактериальная терапия назначается новорожденным детям при клинических и/или лабораторно-инструментальных признаках вероятной или доказанной, но без уточнения этиологии, ИСДПП.

2. Обоснованная интенсивная (посиндромная) терапия проводится при наличии показаний: коррекция метаболических, гемостазиологических нарушений, проявлений органной дисфункции.

3.Симптоматическая терапия.

4. Рациональное вскармливание (полное парентеральное питание, частичное парентеральное питание, вскармливание грудным молоком, вскармливание заменителями грудного молока, в том числе адаптированными молочными смесями).

Этиотропная терапия

- Новорожденному при клинико-анамнестических факторах риска, 1-2 и более клинических симптомов и/или лабораторно-инструментальных признаках вероятной или доказанной, но без уточнения этиологии врожденной (перинатальной) инфекции **рекомендуется** назначение эмпирической

антибактериальной (антибактериальных препаратов системного действия, код по АТХ J01) терапии в ранние сроки [129-149].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *Антибактериальная терапия (АБТ) при подозрении на реализацию ИСДПП, показана в ранние сроки после рождения следующим категориям детей: пациенты с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (ОНМТ, ЭНМТ); новорожденные, потребовавшие по тяжести состояния с рождения проведения инвазивной искусственной вентиляции легких, новорожденные с течением неонатальных судорог. Начинать АБТ целесообразно не позднее 2-х часов жизни, новорожденным ЭНМТ - в родильном зале.*

Новорожденным массой тела более 1500 г при рождении АБТ назначается при наличии показаний по результатам первичного клинико-лабораторного обследования. АБТ, начатая при подозрении на реализацию инфекции, специфичной для перинатального периода в первые сутки жизни, отменяется при отсутствии клинико-лабораторных и инструментальных данных, подтверждающих инфекцию в течение 48-72-х часов жизни (после исследования уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, при возможности - исследования уровня прокальцитонина в крови).

При установленном диагнозе «инфекция, специфичная для перинатального периода» эмпирическая схема АБТ продолжается до получения результатов микробиологического исследования (микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы), обследования на инфекционные патогены (*Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, Parvovirus B19, HHV6, Herpes simplex virus types 1, 2, Varicella-Zoster virus, Rubella virus, Listeria monocytogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Staphylococcus spp., Toxoplasma gondii, Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma spp., Chlamydia spp., Treponema pallidum*) *(приложение А.3.2) и оценки*

результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования с дальнейшим решением вопроса об отмене или дальнейшем назначении целенаправленной АБТ (в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры).

При нормализации уровней маркеров ССВО и результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования новорожденного АБТ отменяется (схема в приложении А3.4).

Схемы стартовой АБТ (Приложение А3.3) [129, 132, 133, 143, 144].

*Схема А: предусматривает проведение антибактериальной терапии новорожденным, анамнез матерей которых не отягощен. Целесообразно назначение эмпирической АБТ с применением пенициллинов широкого спектра действия (код АТХ J01CA) (ампициллин**), в сочетании с другими аминогликозидами (код АТХ J01GB) (#гентамицин**[140, 141], амикацин**, нетилмицин) или монотерапия комбинацией пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета- лактамаз (код АТХ J01CR) (Ампициллин+[Сульбактам]**). При нарушении функции почек целесообразно решить вопрос об отмене других аминогликозидов (код АТХ J01GB) в индивидуальном порядке с учетом имеющихся данных анамнеза, результатов лабораторного и микробиологического обследования пациента.*

*Схема Б: предусматривает проведение антибактериальной терапии новорожденным, в анамнезе матерей которых имеются отягощающие факторы: хориоамнионит, внутриутробные вмешательства, длительный безводный промежуток (более 18 часов), повышенный СРБ, лихорадка в родах длительностью более 2 часов, АБТ у матери непосредственно перед родами и в родах, высев из цервикального канала стрептококка группы В. Схема «Б» также может рассматриваться в тех случаях, когда имеются факторы риска инфекции со стороны новорожденного (например, ОНМТ, ЭНМТ, ИВЛ). В данном случае целесообразно назначить комбинацию пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета- лактамаз (код АТХ J01CR) (Ампициллин+[Сульбактам]**) и других аминогликозидов (код АТХ J01GB) (#гентамицин**[140, 141], амикацин**, нетилмицин).*

*Предпочтение отдаётся парентеральному введению противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J) (внутривенное введение лекарственных средств). Не следует назначать препараты, содержащие амоксициллин + клавулановая кислота** (код АТХ J01CR) в связи с возможным*

неблагоприятным воздействием клавулановой кислоты на кишечную стенку, особенно у недоношенных новорожденных.

Нецелесообразно включение в стартовую схему антибактериальной терапии цефалоспоринов первого поколения (код АТХ J01DB), цефалоспоринов второго поколения (код АТХ J01DC), цефалоспоринов третьего поколения (код АТХ J01DD), цефалоспоринов четвертого поколения (код АТХ J01DE) из-за отсутствия активности в отношении Listeria monocitogenes и Enterococcus spp., а также риска в отношении развития НЭК и инвазивного кандидоза у новорождённых ЭНМТ [129, 133, 145-148].

Схема В: применение целенаправленной антибактериальной терапии.

Целенаправленная антибактериальная терапия применяется при наличии у матери флоры, резистентной к препаратам стартовых схем АБТ «А» и «Б» и/или после получения результатов микробиологического обследования (микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы), обследования на инфекционные патогены (*Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, Parvovirus B19, HHV6, Herpes simplex virus types 1, 2, Varicella-Zoster virus, Rubella virus, Listeria monocytogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Staphylococcus spp., Toxoplasma gondii, Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma spp., Chlamydia spp., Treponema pallidum*) *(приложение А.3.2) новорожденного с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам* [149-152].

В случае отсутствия чувствительности выделенных возбудителей к антибактериальным препаратам системного действия (код АТХ J01) стартовой схемы, необходимо провести смену на антибактериальные препараты системного действия (код АТХ J01), к котором выявлена чувствительность, либо перейти на локальные протоколы с учетом микробиологического мониторинга отделения, где находится пациент.

В случае нарастания лабораторной активности, а также при подозрении на наличие нозокомиальной инфекции на фоне проводимой стартовой терапии целесообразно исследование биологического материала пациента из всех доступных локусов, обязательно микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность, после чего необходимо провести коррекцию АБТ.

Продолжительность и тактика антибактериальной терапии определяется в каждом случае индивидуально и зависит от тяжести состояния ребенка и нормализации клинических, лабораторных и инструментальных данных [131-137, 152-154, 156-161].

Патогенетически обоснованная интенсивная терапия

Интенсивная терапия проводится в соответствии с клиническими/методическими рекомендациями в зависимости от имеющегося коморбидного заболевания/состояния (нормализация кислотно-основного состава, коррекция дыхательных и гемодинамических нарушений и др.) [5,6,47-49, 162, 163, 179].

Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия включает в себя назначение терапии в зависимости от клинических проявлений течения инфекционного процесса (гемостатическая, противосудорожная, седативная и др.) и проводится по соответствующим клиническим/методическим рекомендациям в зависимости от клинических проявлений течения инфекционного процесса.

Рациональное вскармливание

- Новорожденному с течением ИСДПП **рекомендуется** по возможности раннее начало энтерального питания (предпочтение отдаётся грудному молоку), при необходимости проводится полное парентеральное питание, частичное парентеральное питание, вскармливание адаптированными молочными смесями [180-184].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств- 5).

  Комментарии: *Новорожденному показано адекватное энтеральное питание, преимущество в энтеральном вскармливании отдается материнскому молоку. При невозможности грудного вскармливания (недостаточная лактация или наличии противопоказаний к грудному вскармливанию со стороны матери и ребенка) вскармливание новорожденного проводится адаптированной молочной*

смесью. В случае невозможности энтерального питания, с целью дотации необходимого для гестационного возраста уровня потребности в белках, жирах, углеводах, электролитах, объема жидкости показано парентеральное питание (ПП). ПП проводится растворами для парентерального питания (код АТХ B05BA). Используются: аминокислоты (код АТХ B05BA01), жировые эмульсии (код АТХ B05BA02), углеводы (код АТХ B05BA03), растворы электролитов (код АТХ B05XA), препараты кальция (код АТХ A12AA).

3.2 Хирургическое лечение

Не применяется.

3.3 Иное лечение

Лечебно-охранительный режим подразумевает создание оптимальных условий выхаживания новорожденных.

В зависимости от тяжести состояния новорожденный с подозрением на течение ИСДПП, должен быть переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), палату интенсивной терапии (ПИТ) или в отделение патологии новорожденных (ОПН).

Недоношенному ребёнку показано пребывание в условиях термонейтральной среды, ограничение сенсорной стимуляции (защита от света, шума, прикосновений), контроль температуры тела (термометрия общая), в зависимости от терморегуляции, профилактика болевого синдрома.

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 проводится в зависимости от сопутствующей патологии и осложнений профильными специалистами (врач-невролог, врач-офтальмолог и др.).

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

Профилактика инфекции, специфичной для перинатального периода включает в себя своевременное выявление и лечение инфекционных заболеваний у матери во время

беременности, которые описаны/указаны в соответствующих клинических рекомендациях, соблюдение правил и положений Постановления 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» (глава санитарно-эпидемического режима в акушерских стационарах, в отделениях для новорожденных детей) [38, 80, 164-176, 186-194].

6. Организация оказания медицинской помощи

Лечение новорожденных с инфекцией, специфичной для перинатального периода проводится в условиях круглосуточного стационара (ОРИТН, ПИТ, ОПНиНД, пост для новорожденных в детских больницах).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1) Достигнута стабилизация состояния ребенка, отсутствуют признаки недостаточности органов и систем;
2) Нормализация маркеров воспаления;
3) Проведена отмена АБТ не менее, чем сутки до момента выписки с контролем ОАК и его обязательной интерпретацией в день перед выпиской;
4) Отсутствие других противопоказаний к выписке.

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

Прогноз заболевания может быть различным, в зависимости от срока гестации на момент рождения, степени выраженности инфекционного процесса, длительности его течения и коморбидности пациента.

У глубоко недоношенных детей, иммунодефицитных пациентов, перенёсших инфекцию, специфичную для перинатального периода, повышается риск развития ПВЛ, ретинопатии недоношенных, БЛД, инвалидизации, смерти.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнен визуальный осмотр терапевтический	Да/нет

2.	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность из пуповины или периферической вены и определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам	Да/нет
3.	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на грибы (дрожжевые и мицелиальные) и определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам в случае проведения интубации трахеи	Да/нет
4.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследованием уровня тромбоцитов в крови, расчётом нейтрофильного индекса (НИ), абсолютного количества нейтрофилов с повтором исследования в возрасте 48-72 часов, после окончания курса антибактериальной терапии	Да/нет
5.	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови с повтором исследования через 48-72 часа и в конце курса антимикробной терапии	Да/нет
6.	Выполнен общий (клинический) анализ мочи при подозрении на инфекцию мочевыводящих путей	Да/нет
7.	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы при патологических изменениях в общем (клиническом) анализе мочи	Да/нет
8.	Выполнено микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), исследование уровня белка в спинно-мозговой жидкости при неврологических нарушениях, характерных для инфекции ЦНС	Да/нет
9.	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы, определение ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) в спинномозговой жидкости методом ПЦР при неврологических нарушениях, характерных для инфекции ЦНС	
10.	Выполнена рентгенография легких при дыхательных нарушениях	Да/нет
11.	Выполнена эхокардиография, нейросонография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование почек и надпочечников всем пациентам с подозрением на течение ИСДПП	Да/нет
12. 9	Выполнено суточное прикроватное мониторирование жизненных функций и параметров новорожденным с дисфункцией органов и систем (измерение частоты сердцебиения (ЧСС), измерение частоты дыхания (ЧД), измерение артериального давления на периферических артериях (АД, в т.ч. САД), пульсоксиметрия (SpO2), термометрия общая, определение объема мочи)	Да/нет
13.	Выполнено назначение эмпирической антибактериальной терапии (антибактериальных препаратов системного действия, код по АТХ J01) в ранние сроки при клинико-анамнестических факторах риска, 1-2 и более клинических симптомов и/или лабораторно-	Да/нет

	инструментальных признаках вероятной или доказанной, но без уточнения этиологии врожденной (перинатальной) инфекции	

Список литературы

1. Косенкова, Е.Г. Клинико–диагностические критерии реализации внутриутробного инфицирования у новорожденных и детей первого года жизни: монография / Е.Г. Косенкова, И.М. Лысенко. – Витебск: ВГМУ, 2016. –С.184-200.
2. Черняховский О.Б., Абрамова И.В., Полянчикова О.Л. Внутриутробные инфекции у новорожденных, факторы риска//Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. Vol. 54, № 1. P. 88.
3. Лобзин, Ю.В. Ключевые аспекты проблемы врожденных инфекций/Ю.В. Лобзин, В.В. Васильев // Журнал инфектологии. 2014.- Т.6,№3.-С.5-14]
4. Злоказов М.Д. Эпидемиологические особенности возникновения бактериальных инфекций, специфичных для перинатального периода у новорожденных детей: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.02.02 . - Санкт-Петербург, 2020. - 131 с.
5. Неонатология: национальное руководство: в 2 т./ под ред Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Мед, 2023. - Т. 2. - 768 с.
6. Шабалов Н.П. Неонатология:учебное пособие: в 2 т./Н.П. Шабалов и др.- 7-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЕОТАР-Медиа,2020. - Т.2.-752 с.
7. Васильев, В.В. Диагностика и прогнозирование некоторых врожденных инфекций в системе «беременная- плод-ребенок первого года жизни / В.В. Васильев [и др.] // Росс. вестн. перинатол. и педиатр. – 2013. – Т. 58, No 3. – С. 92–97.
8. Kuzniewicz M.W. et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis // JAMA Pediatr. 2017. Vol. 171, № 4. P. 365–371.
9. Sgro M. et al. Population-based study of early-onset neonatal sepsis in Canada // Paediatr. Child Heal. 2019. Vol. 24, № 2. P. E66–E73.
10. Kuhn P. et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics // Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2010. Vol. 24, № 5. P. 479–487.
11. Stoll B.J. et al. Early onset neonatal sepsis: The burden of group B streptococcal and E. coli disease continues // Pediatrics. 2011. Vol. 127, № 5. P. 817–82
12. K. Gao et al. Incidence, bacterial profiles, and antimicrobial resistance of culture- proven neonatal sepsis in South China / // Infect Drug Resist.-2019. –Vol.12. –P.3797-3805.
13. Савичева А.М. Инфекции матери, плода и новорожденного. Педиатр. 2014.- Т. V.- №3, С. 1-8.
14. Князева, Т.П. Причины и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек / Т.П. Князева // Дальневосточный медицинский журнал. –2016. –№2. –С.128–135.

15. Злоказов М. Д. и соавт. Проблемы выявления и учета инфекций, специфичных для перинатального периода у новорожденных детей / // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2018. – Т.17 (5). – С.71-77.
16. Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Жуков С.В., Морозова А.Д., Рыжова Т.С., Муравлянцева М.М., Пичугова А.Н., Минакова Ю.Е. Актуальные маркеры воспаления в клинической практике // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 3.
17. Kyung O.J. et al. Twenty–four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture–proven intra–amniotic infection or intra–amniotic inflammation // Am J Obstet Gynecol.–2017.–Vol.216, №6. –P.604.e1–604.e11;
18. Olguín-Ortega A, Figueroa-Damian R, Palafox-Vargas ML, Reyes-Muñoz E. Risk of adverse perinatal outcomes among women with clinical and subclinical histopathological chorioamnionitis. Front Med (Lausanne). 2024 Mar 6;11:1242962. doi: 10.3389/fmed.2024.1242962. PMID: 38510456; PMCID: PMC10953497.
19. Romero R, Gomez-Lopez N, Winters AD, Jung E, Shaman M, Bieda J, Panaitescu B, Pacora P, Erez O, Greenberg JM, Ahmad MM, Hsu CD, Theis KR. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion - a molecular microbiological study. J Perinat Med. 2019 Nov 26;47(9):915-931. doi: 10.1515/jpm-2019-0297. PMID: 31693497; PMCID: PMC7147941.
20. Kim MJ, Romero R, Gervasi MT, Kim JS, Yoo W, Lee DC, Mittal P, Erez O, Kusanovic JP, Hassan SS, Kim CJ. Widespread microbial invasion of the chorioamniotic membranes is a consequence and not a cause of intra-amniotic infection. Lab Invest. 2009 Aug;89(8):924-36. doi: 10.1038/labinvest.2009.49. Epub 2009 Jun 8. PMID: 19506551; PMCID: PMC2743483
21. Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. Am J Obstet Gynecol. 2015 Oct;213(4 Suppl):S29-52. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.040. PMID: 26428501; PMCID: PMC4774647.
22. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, Leindecker S, Varner MW, Caritis SN, O'Sullivan MJ, Wapner RJ, Meis PJ, Miodovnik M, Sorokin Y, Moawad AH, Mabie W, Conway D, Gabbe SG, Spong CY; National Institute of Child Health And Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2004 Jul;191(1):211-6. doi: 10.1016/j.ajog.2004.03.003. PMID: 15295368.
23. Randis TM, Rice MM, Myatt L, Tita ATN, Leveno KJ, Reddy UM, Varner MW, Thorp JM, Mercer BM, Dinsmoor MJ, Ramin SM, Carpenter MW, Samuels P, Sciscione A, Tolosa JE, Saade G, Sorokin Y; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human

Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Incidence of early-onset sepsis in infants born to women with clinical chorioamnionitis. J Perinat Med. 2018 Oct 25;46(8):926-933. doi: 10.1515/jpm-2017-0192. PMID: 29791315; PMCID: PMC6177287.

24. Venkatesh KK, Jackson W, Hughes BL, Laughon MM, Thorp JM, Stamilio DM. Association of chorioamnionitis and its duration with neonatal morbidity and mortality. J Perinatol. 2019 May;39(5):673-682. doi: 10.1038/s41372-019-0322-0. Epub 2019 Feb 5. Erratum in: J Perinatol. 2019 May;39(5):761. doi: 10.1038/s41372-019-0341-x. PMID: 30723279.
25. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK; Canadian Neonatal Network. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. Am J Obstet Gynecol. 2009 Apr;200(4):372.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2008.11.034. Epub 2009 Feb 14. PMID: 19217596.
26. Villamor-Martinez E, Álvarez-Fuente M, Ghazi AMT, Degraeuwe P, Zimmermann LJI, Kramer BW, Villamor E. Association of Chorioamnionitis With Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression. JAMA Netw Open. 2019 Nov 1;2(11):e1914611. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14611. PMID: 31693123; PMCID: PMC6865274.
27. Sato M, Nishimaki S, Yokota S, Seki K, Horiguchi H, An H, Ishida F, Fujita S, Ao K, Yatake H. Severity of chorioamnionitis and neonatal outcome. J Obstet Gynaecol Res. 2011 Oct;37(10):1313-9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01519.x. Epub 2011 May 3. PMID: 21535310.
28. Spiegel AM, Li J, Oehlert JW, Mayo JA, Quaintance CC, Girsen AI, Druzin ML, El-Sayed YY, Shaw GM, Stevenson DK, Gibbs RS. A Genome-Wide Analysis of Clinical Chorioamnionitis among Preterm Infants. Am J Perinatol. 2019 Dec;36(14):1453-1458. doi: 10.1055/s-0038-1677503. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30674050; PMCID: PMC11182631.
29. Wang LW, Lin YC, Wang ST, Huang CC; on behalf of the Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. Identifying Risk Factors Shared by Bronchopulmonary Dysplasia, Severe Retinopathy, and Cystic Periventricular Leukomalacia in Very Preterm Infants for Targeted Intervention. Neonatology. 2018;114(1):17-24. doi: 10.1159/000487505. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29621770.
30. Pappas A., Kendrick D.E., Shankaran S., Stoll B.J., Bell E.F., Laptook A.R., et al. Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates. JAMA Pediatr. 2014; 168(2):
31. Racusin DA, Chen HY, Bhalwal A, Wiley R, Chauhan SP. Chorioamnionitis and adverse outcomes in low-risk pregnancies: a population-based study. J Matern Fetal Neonatal Med.

2022 Dec;35(25):5555-5563. doi: 10.1080/14767058.2021.1887126. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33596755.

32. Jung E, Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R, Lopez AM, Pacora P, Gomez-Lopez N, Yoon BH, Kim CJ, Berry SM, Hsu CD. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. Semin Fetal Neonatal Med. 2020 Aug;25(4):101146. doi: 10.1016/j.siny.2020.101146. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33164775; PMCID: PMC10580248.
33. Seyoum K, Sahiledengle B, Kene C, Geta G, Gomora D, Ejigu N, Mesfin T, Kumar Chattu V. Determinants of neonatal sepsis among neonates admitted to neonatal intensive care units in ethiopian hospitals: A systematic review and meta-analysis. Heliyon. 2023 Sep 20;9(9):e20336. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20336. PMID: 37809495; PMCID: PMC10560049.
34. Цинзерлинг В.А. Значение морфологических исследований в диагоностике и изучении патогенеза инфекций. Тканевая микробиология. Журнал инфектологии. 2018;10(3):124-132. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-3-124-132
35. Цинзерлинг В. А., Мельникова В. Ф. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. СПб.: Элби СПб, 2002. — 352 с.
36. Шабалов Н.П. Общебиологическая проблема: закономерности и последствия перинатального инфицирования человека. Педиатрия, 2012, № 3.-Т. 91.-26-31 с.
37. De Rose DU, Ronchetti MP, Tzialla C, Giuffré M and Auriti C (2023) Editorial: Congenital and perinatal infections: How to prevent sequelaes in neonates and children. Front. Pediatr. 11:1142636. doi: 10.3389/fped.2023.1142636.
38. СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (с изменениями на 25 мая 2022 года).
39. Vergnano S, Buttery J, Cailes B. et al. Brighton Collaboration Neonatal Infections Working Group. Neonatal infections: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. Vaccine. 2016 Dec 1;34(49):6038-6046. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.046. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27491687; PMCID: PMC5139809.
40. Brown RE, Rimsza LM, Pastos K, Young L, Saxonhouse MA, Bailey M, Lawrence RM, Sola-Visner MC. Effects of sepsis on neonatal thrombopoiesis. Pediatr Res. 2008 Oct;64(4):399-404. doi: 10.1203/PDR.0b013e318181ad49. PMID: 18552713.
41. Berardi A, Zinani I, Bedetti L, Vaccina E, Toschi A, Toni G, Lecis M, Leone F, Monari F, Cozzolino M, Zini T, Boncompagni A, Iughetti L, Miselli F, Lugli L. Should we give antibiotics to neonates with mild non-progressive symptoms? A comparison of serial clinical

observation and the neonatal sepsis risk calculator. Front Pediatr. 2022 Jul 22;10:882416. doi: 10.3389/fped.2022.882416. PMID: 35967559; PMCID: PMC9364607.

42. Saboohi E, Saeed F, Khan RN, Khan MA. Immature to total neutrophil ratio as an early indicator of early neonatal sepsis. Pak J Med Sci. 2019 Jan-Feb;35(1):241-246. doi: 10.12669/pjms.35.1.99. PMID: 30881431; PMCID: PMC6408653.
43. Eissa DS, El-Farrash RA. New insights into thrombopoiesis in neonatal sepsis. Platelets. 2013;24(2):122-8. doi: 10.3109/09537104.2012.696748. Epub 2012 Jul 2. PMID: 22746320.
44. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. J Perinatol. 2009 Feb;29(2):130-6. doi: 10.1038/jp.2008.141. Epub 2008 Sep 25. PMID: 18818663.
45. Robin Ohis. et al. Hematology, immunology and infection disease: neonatology questions and controversies. Elsiever, 2008.- 312.
46. Hofer N, Müller W, Resch B. Neonates presenting with temperature symptoms: role in the diagnosis of early onset sepsis. Pediatr Int. 2012 Aug;54(4):486-90. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03570.x. Epub 2012 Apr 9. PMID: 22299645.
47. Педиатрия: учебник: в 5 томах/под редакцией д-ра мед. наук Д. Ю. Овсянникова. – Москва: РУДН, 2021– . ISBN 978-5-209-09652-8 Том 2 : Оториноларингология, пульмонология, гематология, иммунология / Д. Ю. Овсянников, Е. В. Бойцова, Н. И. Стуклов [и др.]. – 2022. – 592 с.
48. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю., Пшениснов К.В., Земляной Д.А. Клинико-лабораторные признаки полиорганной дисфункции у новорожденных с внутриамниотической инфекцией: проспективное наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2023;(3):137-148. doi:10.21320/1818-474X-2023-3-137-148
49. Шабалов Н.П. Неонатология:учебное пособие: в 2 т. /Н.П. Шабалов и др.- 7-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2020. - Т.1.-704 с.
50. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F, Amodio D, De Luca M, Chiurchiù S, Davies EH, Copponi G, Simonetti A, Ferretti E, Di Franco V, Rasi V, Della Corte M, Gramatica L, Ciabattini M, Livadiotti S, Rossi P. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. BMC Infect Dis. 2017 Apr 24;17(1):302. doi: 10.1186/s12879-017-2396-7. PMID: 28438138; PMCID: PMC5404674.
51. Maddaloni C, De Rose DU, Santisi A, Martini L, Caoci S, Bersani I, Ronchetti MP, Auriti C. The Emerging Role of Presepsin (P-SEP) in the Diagnosis of Sepsis in the Critically Ill Infant:

A Literature Review. Int J Mol Sci. 2021 Nov 10;22(22):12154. doi: 10.3390/ijms222212154. PMID: 34830040; PMCID: PMC8620326.

52. Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. Clin Perinatol. 2021 Jun;48(2):215-227. doi: 10.1016/j.clp.2021.03.012. PMID: 34030810.
53. Вельков В.В. Использование биомаркера пресепсина для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса. Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костючёнка. 2015;2(1):53-82.
54. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, Smith M, Escobar GJ. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. Pediatrics. 2011 Nov;128(5):e1155-63. doi: 10.1542/peds.2010-3464. Epub 2011 Oct 24. PMID: 22025590; PMCID: PMC3208962.
55. Ofman G, Vasco N, Cantey JB. Risk of Early-Onset Sepsis following Preterm, Prolonged Rupture of Membranes with or without Chorioamnionitis. Am J Perinatol. 2016 Mar;33(4):339-42. doi: 10.1055/s-0035-1556758. Epub 2015 Oct 15. PMID: 26469992.
56. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017 Oct 14;390(10104):1770-1780. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28434651.
57. Dempsey E, Chen MF, Kokottis T, Vallerand D, Usher R. Outcome of neonates less than 30 weeks gestation with histologic chorioamnionitis. Am J Perinatol. 2005 Apr;22(3):155-9. doi: 10.1055/s-2005-865020. PMID: 15838750.
58. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment // Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. 2021. № April.
59. Dior UP, Kogan L, Eventov-Friedman S, Gil M, Bahar R, Ergaz Z, Porat S, Calderon-Margalit R. Very High Intrapartum Fever in Term Pregnancies and Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes. Neonatology. 2016;109(1):62-8. doi: 10.1159/000440938. Epub 2015 Nov 5. PMID: 26536344.
60. Raines DA, Wagner A, Salinas A. Intraamniotic Infection and the Term Neonate. Neonatal Netw. 2017 Nov 1;36(6):385-387. doi: 10.1891/0730-0832.36.6.385. PMID: 29185951.
61. Joshi NS, Gupta A, Allan JM, Cohen RS, Aby JL, Weldon B, Kim JL, Benitz WE, Frymoyer A. Clinical Monitoring of Well-Appearing Infants Born to Mothers With Chorioamnionitis. Pediatrics. 2018 Apr;141(4):e20172056. doi: 10.1542/peds.2017-2056. PMID: 29599112.
62. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, Silver RM, Raju TNK; Chorioamnionitis Workshop Participants. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. Obstet Gynecol. 2016 Mar;127(3):426-436. doi: 10.1097/AOG.0000000000001246. PMID: 26855098; PMCID: PMC4764452.

63. Berardi A, Buffagni AM, Rossi C, Vaccina E, Cattelani C, Gambini L, Baccilieri F, Varioli F, Ferrari F. Serial physical examinations, a simple and reliable tool for managing neonates at risk for early-onset sepsis. World J Clin Pediatr. 2016 Nov 8;5(4):358-364. doi: 10.5409/wjcp.v5.i4.358. PMID: 27872823; PMCID: PMC5099587.
64. García-Muñoz Rodrigo F, Galán Henríquez G, Figueras Aloy J, García-Alix Pérez A. Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study. Neonatology. 2014;106(3):229-34. doi: 10.1159/000363127. Epub 2014 Jul 5. Erratum in: Neonatology. 2015;107(1):42. PMID: 25011418.
65. García-Muñoz Rodrigo F, Galán Henríquez GM, Ospina CG. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants born to mothers with clinical chorioamnionitis. Pediatr Neonatol. 2014 Oct;55(5):381-6. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.12.007. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24745649.
66. Клинические рекомендации. Инфекции амниотической полости и плодных оболочек (хориоамнионит), МЗ РФ, 2023.
67. Freud A, Wainstock T, Sheiner E, Beloosesky R, Fischer L, Landau D, Walfisch A. Maternal chorioamnionitis & long term neurological morbidity in the offspring. Eur J Paediatr Neurol. 2019 May;23(3):484-490. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.03.005. Epub 2019 Mar 27. PMID: 31005407.
68. Smaill F. Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000115. doi: 10.1002/14651858.CD000115. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD000115. doi: 10.1002/14651858.CD000115.pub2. PMID: 10796138.
69. Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018 Jul;103(4):F391-F394. doi: 10.1136/archdischild-2017-313595. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29382648; PMCID: PMC6013388.
70. Conde-Agudelo A, Romero R, Jung EJ, Garcia Sánchez ÁJ. Management of clinical chorioamnionitis: an evidence-based approach. Am J Obstet Gynecol. 2020 Dec;223(6):848-869. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.044. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33007269; PMCID: PMC8315154.
71. Beucher G, Charlier C, Cazanave C. Infection intra-utérine : diagnostic et traitement. RPC rupture prématurée des membranes avant terme CNGOF [Diagnosis and management of intra-uterine infection: CNGOF Preterm Premature Rupture of Membranes Guidelines]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018 Dec;46(12):1054-1067. French. doi: 10.1016/j.gofs.2018.10.022. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389543.
72. Савельева Г.М., Сухих Г.Т. С.В.Н. Акушерство. Национальное руководство. 2018.

73. Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics. 2012 May;129(5):1006-15. doi: 10.1542/peds.2012-0541. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22547779.
74. Saboohi E, Saeed F, Khan RN, Khan MA. Immature to total neutrophil ratio as an early indicator of early neonatal sepsis. Pak J Med Sci. 2019 Jan-Feb;35(1):241-246. doi: 10.12669/pjms.35.1.99. PMID: 30881431; PMCID: PMC6408653.
75. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK Jr, Li J, Clark RH, Cohen-Wolkowiez M, Smith PB. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J. 2012 Aug;31(8):799-802. doi: 10.1097/INF.0b013e318256905c. PMID: 22531231; PMCID: PMC3399972.
76. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J. 2012 Jan;31(1):16-9. doi: 10.1097/INF.0b013e31822ffc17. PMID: 21860335.
77. Newman TB, Draper D, Puopolo KM, Wi S, Escobar GJ. Combining immature and total neutrophil counts to predict early onset sepsis in term and late preterm newborns: use of the I/T2. Pediatr Infect Dis J. 2014 Aug;33(8):798-802. doi: 10.1097/INF.0000000000000297. PMID: 24503598; PMCID: PMC4122647.
78. Makkar M, Gupta C, Pathak R, Garg S, Mahajan NC. Performance evaluation of hematologic scoring system in early diagnosis of neonatal sepsis. J Clin Neonatol. 2013 Jan;2(1):25-9. doi: 10.4103/2249-4847.109243. PMID: 24027741; PMCID: PMC3761960.
79. Bai L. и др. Comparison of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis // BMC Pediatr. 2023. Т. 23. № 1.
80. Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях. Методические рекомендации. МР 3.1.0346-24
81. Varghese A, Blaschke AJ, Korgenski EK, Crandall H. Neonatal Early-Onset Sepsis Due to Haemophilus Influenzae in Utah. Pediatr Infect Dis J. 2023 Mar 1;42(3):e90-e92. doi: 10.1097/INF.0000000000003795. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36729883; PMCID: PMC10088353.
82. Kuzniewicz MW, Mukhopadhyay S, Li S, Walsh EM, Puopolo KM. Time to Positivity of Neonatal Blood Cultures for Early-onset Sepsis. Pediatr Infect Dis J. 2020 Jul;39(7):634-640. doi: 10.1097/INF.0000000000002632. PMID: 32379197.
83. Giannoni E, Dimopoulou V, Klingenberg C, Navér L, Nordberg V, Berardi A, El Helou S, Fusch G, Bliss JM, Lehnick D, Guerina N, Seliga-Siwecka J, Maton P, Lagae D, Mari J, Janota J, Agyeman PKA, Pfister R, Latorre G, Maffei G, Laforgia N, Mózes E, Størdal K, Strunk T,

Stocker M; AENEAS Study Group. Analysis of Antibiotic Exposure and Early-Onset Neonatal Sepsis in Europe, North America, and Australia. JAMA Netw Open. 2022 Nov 1;5(11):e2243691. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43691. PMID: 36416819; PMCID: PMC9685486.

84. Dierikx TH, Deianova N, Groen J, Vijlbrief DC. et al. Association between duration of early empiric antibiotics and necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter cohort study. Eur J Pediatr. 2022 Oct;181(10):3715-3724. doi: 10.1007/s00431-022-04579-5. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35927379; PMCID: PMC9508214.
85. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. J Pediatr. 2015 Apr;166(4):1070-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.023. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25641240; PMCID: PMC4767008.
86. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017 Oct 14;390(10104):1770-1780. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28434651
87. Sarkar S, Bhagat I, DeCristofaro JD, Wiswell TE, Spitzer AR. A study of the role of multiple site blood cultures in the evaluation of neonatal sepsis. J Perinatol. 2006 Jan 1;26(1):18-22. doi: 10.1038/sj.jp.7211410. PMID: 16292335.
88. Pammi M, Flores A, Versalovic J, Leeflang MM. Molecular assays for the diagnosis of sepsis in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 25;2(2):CD011926. doi: 10.1002/14651858.CD011926.pub2. PMID: 28236648; PMCID: PMC6464551.
89. Chen J, Yasrebinia S, Ghaedi A, Khanzadeh M, Quintin S, Dagra A, Peart R, Lucke-Wold B, Khanzadeh S. Meta-analysis of the role of neutrophil to lymphocyte ratio in neonatal sepsis. BMC Infect Dis. 2023 Nov 28;23(1):837. doi: 10.1186/s12879-023-08800-0. PMID: 38012554; PMCID: PMC10683320.
90. Xin Y, Shao Y, Mu W, Li H, Zhou Y, Wang C. Accuracy of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2022 Dec 14;12(12):e060391. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060391. PMID: 36517090; PMCID: PMC9756154.
91. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В. Пневмонии у новорожденных детей. Педиатрия. Consilium Medicum. 2021; 3: 214–223. DOI: 10.26442/26586630.2021.3.201060
92. Marks L, de Waal K, Ferguson JK. Time to positive blood culture in early onset neonatal sepsis: A retrospective clinical study and review of the literature. J Paediatr Child Health. 2020 Sep;56(9):1371-1375. doi: 10.1111/jpc.14934. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32621356.
93. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2024 Update by the Infectious Diseases

Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clin Infect Dis. 2024 Mar 5:ciae104. doi: 10.1093/cid/ciae104. Epub ahead of print. PMID: 38442248.

94. Bedetti L, Miselli F, Minotti C, et al. Lumbar Puncture and Meningitis in Infants with Proven Early- or Late-Onset Sepsis: An Italian Prospective Multicenter Observational Study. Microorganisms. 2023 Jun 10;11(6):1546. doi: 10.3390/microorganisms11061546. PMID: 37375048; PMCID: PMC10304482.
95. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. J Perinatol. 2019 Jul;39(7):893-903. doi: 10.1038/s41372-019-0363-4. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30926891.
96. Çelik HT, Portakal O, Yiğit Ş, Hasçelik G, Korkmaz A, Yurdakök M. Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis. Pediatr Int. 2016 Feb;58(2):119-25. doi: 10.1111/ped.12754. PMID: 26190096
97. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis--a systematic review. Infect Dis (Lond). 2015 Mar;47(3):117-24. doi: 10.3109/00365548.2014.971053. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25522182.
98. Yochpaz S, Friedman N, Zirkin S, Blumovich A, Mandel D, Marom R. C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis - a cutoff point for CRP value as a predictor of early-onset neonatal sepsis in term and late preterm infants early after birth? J Matern Fetal Neonatal Med. 2022 Dec;35(23):4552-4557. doi: 10.1080/14767058.2020.1856068. Epub 2020 Dec 6. PMID: 33280469.
99. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. Neonatology. 2012;102(1):25-36. doi: 10.1159/000336629. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22507868.
100. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. Crit Care. 2020 Jun 5;24(1):287. doi: 10.1186/s13054-020-02993-5. PMID: 32503670; PMCID: PMC7273821.
101. Mjelle AB, Guthe HJT, Reigstad H, Bjørke-Monsen AL, Markestad T. Serum concentrations of C-reactive protein in healthy term-born Norwegian infants 48-72 hours after birth. Acta Paediatr. 2019 May;108(5):849-854. doi: 10.1111/apa.14578. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30222898.
102. Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. Clin Perinatol. 2021 Jun;48(2):215-227. doi: 10.1016/j.clp.2021.03.012. PMID: 34030810

103. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. J Perinatol. 2019 Jul;39(7):893-903. doi: 10.1038/s41372-019-0363-4. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30926891

104. Rees CA, Lim J, Westbrook AL, El Helou R. et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of four biomarkers in detecting neonatal sepsis in low- and middle-income countries. BMJ Paediatr Open. 2023 Jan;7(1):e001627. doi: 10.1136/bmjpo-2022-001627. PMID: 36649385; PMCID: PMC9835957.

105. Lu B, Zhang Y, Li C, Liu C, Yao Y, Su M, Shou S. The utility of presepsin in diagnosis and risk stratification for the emergency patients with sepsis. Am J Emerg Med. 2018 Aug;36(8):1341-1345. doi: 10.1016/j.ajem.2017.12.038. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29276032.

106. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, Hara Y, Aihara M, Yamakawa K. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. J Intensive Care. 2019 Apr 15;7:22. doi: 10.1186/s40560-019-0374-4. PMID: 31016020; PMCID: PMC6466719.

107. Maddaloni C, De Rose DU, Santisi A, Martini L, Caoci S, Bersani I, Ronchetti MP, Auriti C. The Emerging Role of Presepsin (P-SEP) in the Diagnosis of Sepsis in the Critically Ill Infant: A Literature Review. Int J Mol Sci. 2021 Nov 10;22(22):12154. doi: 10.3390/ijms222212154. PMID: 34830040; PMCID: PMC8620326.

108. Ozdemir AA, Elgormus Y. Diagnostic Value of Presepsin in Detection of Early-Onset Neonatal Sepsis. Am J Perinatol. 2017 May;34(6):550-556. doi: 10.1055/s-0036-1593851. Epub 2016 Nov 8. PMID: 27825177.

109. Poggi C, Bianconi T, Gozzini E, Generoso M, Dani C. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. Pediatrics. 2015 Jan;135(1):68-75. doi: 10.1542/peds.2014-1755. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25511124.

110. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis-a narrative review. Crit Care. 2022 Jan 6;26(1):14. doi: 10.1186/s13054-021-03862-5. PMID: 34991675; PMCID: PMC8740483.

111. Poggi C, Lucenteforte E, Petri D, De Masi S, Dani C. Presepsin for the Diagnosis of Neonatal Early-Onset Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr. 2022 Aug 1;176(8):750-758. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.1647. PMID: 35639395; PMCID: PMC9157383.

112. Sun B, Liang LF, Li J, Yang D, Zhao XB, Zhang KG. A meta-analysis of interleukin-6 as a valid and accurate index in diagnosing early neonatal sepsis. Int Wound J. 2019 Apr;16(2):527-533. doi: 10.1111/iwj.13079. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30734480; PMCID: PMC7948874.

113. van Leeuwen LM, Fourie E, van den Brink G, Bekker V, van Houten MA. Diagnostic value of maternal, cord blood and neonatal biomarkers for early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2024 Jul;30(7):850-857. doi: 10.1016/j.cmi.2024.03.005. Epub 2024 Mar 11. PMID: 38467246.

114. Makkar N, Soneja M, Arora U, Sood R, Biswas S, Jadon RS, Biswas A, Wig N. Prognostic utility of biomarker levels and clinical severity scoring in sepsis: a comparative study. J Investig Med. 2022 Aug;70(6):1399-1405. doi: 10.1136/jim-2021-002276. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35450947.

115. Anugu NR, Khan S. Comparing the Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-Reactive Protein in Neonatal Sepsis: A Systematic Review. Cureus. 2021 Nov 11;13(11):e19485. doi: 10.7759/cureus.19485. PMID: 34912626; PMCID: PMC8664372.

116. Presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: a systemat- ic review and meta-analysis / C. Poggi [et al.] // JAMA Pediatrics. 2022. Vol. 176, No. 8. P. 750–758. DOI: 10.1001/jamapediat- rics.2022.1647.

117. Chawdhary S, Panigrahi PK, Sharma K, Yadav M, Ranjan R, Mishra A, Kumar D, Gaur SK, Ashish A, Sharma SP. Prognostic Role of Procalcitonin and C-reactive Protein in Surgical Neonates: A Single-Institution Experience. Cureus. 2022 Aug 23;14(8):e28319. doi: 10.7759/cureus.28319. PMID: 36158418; PMCID: PMC9499833.

118. Ruan L, Chen GY, Liu Z, Zhao Y, Xu GY, Li SF, Li CN, Chen LS, Tao Z. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. Crit Care. 2018 Nov 21;22(1):316. doi: 10.1186/s13054-018-2236-1. PMID: 30463590; PMCID: PMC6249912.

119. Бойцова Е. В., Овсянников Д. Ю., Запевалова Е. Ю. [и др.]. Проблемы и дискуссионные вопросы диагностики пневмоний у новорожденных детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Vol. 98, № 2. P. 178–185.

120. Овсянников Д.Ю. Неонатальная пульмонология: Монография / Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова, М.А. Жесткова, И.В. Кршеминская, И.К. Ашерова, С.Е. Украинцев, С.С. Межинский; под ред. Д.Ю. Овсянникова. − Москва, 2022. – 168 с.

121. Руководство по профилактике инфекционных заболеваний в педиатрии / К. А. Брайант, Д.А. Кузман-Коттрилл; под науч. ред. И.М. Османова, С.Н. Борзаковой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 333 с.

122. Овсянников Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей/Д.Ю. Овсянников, Д.А. Кравчук, Д.Ю. Николаева // Неонатология: новости, мнения, обучение. − 2018. − Т. 6. − № 3 (21). − С. 74-98.

123. Тезиков Ю.В. Анализ частоты врожденных пневмоний у новорожденных от матерей группы высокого риска / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.В. Загребельная, Л.Ю. Гогель, Т.В. Кочергаева, Н.М. Дремлюга // Пермский медицинский журнал. − 2022. − Т. 39. − № 6. − С. 28-37.

124. Weiss S. L. и др. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study // Am J Respir Crit Care Med. 2015. Т. 191. № 10.

125. Davis A. L. и др. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock // Crit Care Med. 2017. Т. 45. № 6.

126. Yapıcıoğlu H, Özlü F, Sertdemir Y. Are vital signs indicative for bacteremia in newborns? J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(18):2244-9. doi: 10.3109/14767058.2014.983896. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25367556.

127. Pugnaloni F, De Rose DU, Kipfmueller F, Patel N, Ronchetti MP, Dotta A, Bagolan P, Capolupo I, Auriti C. Assessment of hemodynamic dysfunction in septic newborns by functional echocardiography: a systematic review. Pediatr Res. 2024 May;95(6):1422-1431. doi: 10.1038/s41390-024-03045-2. Epub 2024 Jan 20. PMID: 38245631.

128. Vatne A, Klingenberg C, Rettedal S, Øymar K. Early-Onset Sepsis in Neonates - A Population-Based Study in South-West Norway From 1996 to 2018. Front Pediatr. 2021 Mar 17;9:634798. doi: 10.3389/fped.2021.634798. PMID: 33816402; PMCID: PMC8010672.

129. Giannoni E, Dimopoulou V, Klingenberg C, Navér L, Nordberg V, Berardi A, El Helou S, Fusch G, Bliss JM, Lehnick D, Guerina N, Seliga-Siwecka J, Maton P, Lagae D, Mari J, Janota J, Agyeman PKA, Pfister R, Latorre G, Maffei G, Laforgia N, Mózes E, Størdal K, Strunk T, Stocker M; AENEAS Study Group. Analysis of Antibiotic Exposure and Early-Onset Neonatal Sepsis in Europe, North America, and Australia. JAMA Netw Open. 2022 Nov 1;5(11):e2243691. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43691. PMID: 36416819; PMCID: PMC9685486.

130. Berardi A, Zinani I, Bedetti L, Vaccina E, Toschi A, Toni G, Lecis M, Leone F, Monari F, Cozzolino M, Zini T, Boncompagni A, Iughetti L, Miselli F, Lugli L. Should we give antibiotics to neonates with mild non-progressive symptoms? A comparison of serial clinical observation and the neonatal sepsis risk calculator. Front Pediatr. 2022 Jul 22;10:882416. doi: 10.3389/fped.2022.882416. PMID: 35967559; PMCID: PMC9364607.

131. Tuzun F, Ozkan H, Cetinkaya M, Yucesoy E, Kurum O, Cebeci B, Cakmak E, Ozkutuk A, Keskinoglu P, Baysal B, Kumral A, Duman N. Is European Medicines Agency (EMA) sepsis criteria accurate for neonatal sepsis diagnosis or do we need new criteria? PLoS One. 2019 Jun

6;14(6):e0218002. doi: 10.1371/journal.pone.0218002. PMID: 31170237; PMCID: PMC6553766.

132. UK, NICE Guideline Updates Team "Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment Evidence review E.", 2021.
133. Алгоритмы проведения антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии в структурных подразделениях многопрофильного детского стационара: учебное пособие/ Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Яковлева Е.Е. и др.- СПб.: - СПбГПМУ, 2024. - 192 с.
134. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сепсис новорожденных. СПб: 2018, 174 с.
135. Kimpton JA, Verma A, Thakkar D, Teoh S, Verma A, Piyasena C, Battersby C; Neonatal Trainee-Led Research and Improvement Projects (NeoTRIPs). Comparison of NICE Guideline CG149 and the Sepsis Risk Calculator for the Management of Early-Onset Sepsis on the Postnatal Ward. Neonatology. 2021;118(5):562-568. doi: 10.1159/000518059. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34518475.
136. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017
137. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574.
138. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, Angus DC, Friedrich ME, Kissoon N, Lemeshow S, Levy MM, Parker MM, Terry KM, Watson RS, Weiss SL, Zimmerman J, Seymour CW. Association Between the New York Sepsis Care Mandate and In-Hospital Mortality for Pediatric Sepsis. JAMA. 2018 Jul 24;320(4):358-367. doi: 10.1001/jama.2018.9071. PMID: 30043064; PMCID: PMC6500448.
139. Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, Melendez E. Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay. Pediatrics. 2012 Aug;130(2):e273-80. doi: 10.1542/peds.2012-0094. Epub 2012 Jul 2. PMID: 22753559.
140. Korang SK, Safi S, Nava C, Gordon A, Gupta M, Greisen G, Lausten-Thomsen U J.J. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. // Cochrane Database Syst. Rev. 2021. Vol. 2021, № 5. P. CD013837
141. Moffett S.M., Kitts H.L., Henderson S.J. Medication therapy for early-onset neonatal sepsis // AACN Adv. Crit. Care. 2016. Vol. 27, № 3. P. 253–258.

142. Al-Matary A, Al Sulaiman M, Al-Otaiby S, Qaraqei M, Al-Matary M. Association between the timing of antibiotics administration and outcome of neonatal sepsis. J Infect Public Health. 2022 Jun;15(6):643-647. doi: 10.1016/j.jiph.2022.05.004. Epub 2022 May 17. PMID: 35617827.

143. Ивжиц М.А., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Родоман Г.В., Жогин С.И., Бабак О.А., Милева О.И., Думова С.В. Использование антибактериальных препаратов у недоношенных новорождённых: опыт создания формуляра. Качественная клиническая практика. 2016;(3):56-65.

144. Al-Lawama M, Aljbour H, Tanash A, Badran E. Intravenous Colistin in the treatment of multidrug-resistant Acinetobacter in neonates. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2016 Feb 12;15:8. doi: 10.1186/s12941-016-0126-4. PMID: 26868136; PMCID: PMC4751699.

145. Wing EJ, Gregory SH. Listeria monocytogenes: clinical and experimental update. J Infect Dis. 2002 Feb 15;185 Suppl 1:S18-24. doi: 10.1086/338465. PMID: 11865436.

146. Mateus T, Silva J, Maia RL, Teixeira P. Listeriosis during Pregnancy: A Public Health Concern. ISRN Obstet Gynecol. 2013 Sep 26;2013:851712. doi: 10.1155/2013/851712. PMID: 24191199; PMCID: PMC3804396.

147. Lamont RF, Sobel J, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Kim SK, Uldbjerg N, Romero R. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review. J Perinat Med. 2011 May;39(3):227-36. doi: 10.1515/jpm.2011.035. Epub 2011 Apr 25. PMID: 21517700; PMCID: PMC3593057.

148. Craig AM, Dotters-Katz S, Kuller JA, Thompson JL. Listeriosis in Pregnancy: A Review. Obstet Gynecol Surv. 2019 Jun;74(6):362-368. doi: 10.1097/OGX.0000000000000683. PMID: 31216045

149. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, Cosgrove S, Goossens H, Holmes A, Jarlier V, Voss A, Pittet D. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. Antimicrob Resist Infect Control. 2013 Nov 18;2:31. doi: 10.1186/2047-2994-2-31. PMID: 24237856; PMCID: PMC4131211.

150. Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Петренко Ю.В. Неонатальный сепсис. Опыт построения гипотезы//Детская медицина Северо-Запада – 2012г. – Т.3, №3 – с.37-45.

151. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Сепсис новорожденных //Медицинский академический журнал. – 2001. – Т.1, №3 – с.81-86.

152. Самсыгина Г.А. Неонатальный сепсис. – ГЕОТАР-Медиа. - 2020 г. -192 с.

153. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей. – М.2009 – 448 с.

154. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Курзина Е.А., Петрова Н.А. Показатели клинического анализа крови у новорожденных, заболевших неонатальным сепсисом.//Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова – 2012г. - №3 – с.41-52.

155. Избранные клинические рекомендации по неонатологии под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н.Дегтярев, М., 2019.

156. Fuchs A, Bielicki J, Mathur S, Sharland M, Van Den Anker JN. Reviewing the WHO guidelines for antibiotic use for sepsis in neonates and children. Paediatr Int Child Health. 2018 Nov;38(sup1):S3-S15. doi: 10.1080/20469047.2017.1408738. PMID: 29790842; PMCID: PMC6176768.

157. Donà D, Barbieri E, Daverio M, Lundin R, Giaquinto C, Zaoutis T, Sharland M. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. Antimicrob Resist Infect Control. 2020 Jan 3;9(1):3. doi: 10.1186/s13756-019-0659-3. Erratum in: Antimicrob Resist Infect Control. 2020 May 7;9(1):59. doi: 10.1186/s13756-020-00720-x. PMID: 31911831; PMCID: PMC6942341.

158. Козлов Р.С., Дехнич А.В. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 2. МАКМАХ, 2010 г. – 416 с.

159. Российские клинические рекомендации. Программа СКАТ при оказании стационарной медицинской помощи. М., 2020.

160. Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения // Педиатрия. — 2012. — Т. 91. — №3. — С. 32-37.

161. Neofax: A Manual of Drugs Used in Neonatal Care Paperback. Thomas E. Young, O. Barry Mangum, January 1, 2000.

162. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, Siegel J, Avenarius S, von der Wense A, Vochem M, Groneck P, Weller U, Möller J, Härtel C, Haller S, Roth B, Herting E; German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2011 Nov 5;378(9803):1627-34. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60986-0. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21963186.

163. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;(3):CD000510. doi: 10.1002/14651858.CD000510.pub2. PMID: 22419276.

164. Савичева А.М., Соколовский Е.В., Айламазян Э.К. Инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве и гинекологии. Руководство для врачей. Гэотар-Медиа. 2016.

165. Czikk MJ, McCarthy FP, Murphy KE. Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment. Clin Microbiol Infect. 2011 Sep;17(9):1304-11. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03574.x. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21672080.

166. García-Muñoz Rodrigo F, Galán Henríquez G, Figueras Aloy J, García-Alix Pérez A. Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study. Neonatology. 2014;106(3):229-34. doi: 10.1159/000363127. Epub 2014 Jul 5. Erratum in: Neonatology. 2015;107(1):42. PMID: 25011418.

167. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clin Perinatol. 2010 Jun;37(2):339-54. doi: 10.1016/j.clp.2010.02.003. PMID: 20569811; PMCID: PMC3008318.

168. Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018 Jul;103(4):F391-F394. doi: 10.1136/archdischild-2017-313595. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29382648; PMCID: PMC6013388.

169. Клинические рекомендации. Нормальная беременность. 2020.

170. Клинические рекомендации. Инфекция мочевых путей при беременности. 2022.

171. Zachariah P, Saiman L. Expanding antimicrobial stewardship strategies for the NICU: Management of surgical site infections, perioperative prophylaxis, and culture negative sepsis. Semin Perinatol. 2020 Dec;44(8):151327. doi: 10.1016/j.semperi.2020.151327. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33160696.

172. Schlapbach LJ, Weiss SL, Wolf J. Reducing Collateral Damage From Mandates for Time to Antibiotics in Pediatric Sepsis-Primum Non Nocere. JAMA Pediatr. 2019 May 1;173(5):409-410. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0174. PMID: 30882879.

173. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, Hayes K, Centkowski S, Chilutti M, Grundmeier RW, Lavelle J, Alpern ER. Protocolized Treatment Is Associated With Decreased Organ Dysfunction in Pediatric Severe Sepsis. Pediatr Crit Care Med. 2016 Sep;17(9):817-22. doi: 10.1097/PCC.0000000000000858. PMID: 27455114; PMCID: PMC5008999

174. Bianchini S, Rigotti E, Nicoletti L et al. On Behalf Of The Peri-Operative Prophylaxis In Neonatal And Paediatric Age Pop-NeoPed Study Group. Surgical Antimicrobial Prophylaxis in Neonates and Children with Special High-Risk Conditions: A RAND/UCLA Appropriateness Method Consensus Study. Antibiotics (Basel). 2022 Feb 14;11(2):246. doi: 10.3390/antibiotics11020246. PMID: 35203848; PMCID: PMC8868320.

175. Clements KE, Fisher M, Quaye K, O'Donnell R, Whyte C, Horgan MJ. Surgical site infections in the NICU. J Pediatr Surg. 2016 Sep;51(9):1405-8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.04.002. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27132541.

176. Walker S, Datta A, Massoumi RL, Gross ER, Uhing M, Arca MJ. Antibiotic stewardship in the newborn surgical patient: A quality improvement project in the neonatal intensive care unit. Surgery. 2017 Dec;162(6):1295-1303. doi: 10.1016/j.surg.2017.07.021. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29050887.

177. Korang SK, Safi S, Nava C, Gordon A, Gupta M, Greisen G, Lausten-Thomsen U J.J. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. // Cochrane Database Syst. Rev. 2021. Vol. 2021, № 5. P. CD013837

178. Moffett S.M., Kitts H.L., Henderson S.J. Medication therapy for early-onset neonatal sepsis // AACN Adv. Crit. Care. 2016. Vol. 27, № 3. P. 253–258.

179. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(12):CD000503. doi: 10.1002/14651858.CD000503.pub3. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25473815; PMCID: PMC7038715.

180. Manurung T. N., Wungu C. D. K., Utomo M. T. The Role of Breast Milk on Reducing the Risk of Neonatal Sepsis in Preterm and Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis // Pharmacognosy Journal. 2022. T. 14.

181. Coyne R, Hughes W, Purtill H, McGrath D, Dunne CP, Philip RK. Influence of an Early Human Milk Diet on the Duration of Parenteral Nutrition and Incidence of Late-Onset Sepsis in Very Low Birthweight (VLBW) Infants: A Systematic Review. Breastfeed Med. 2024 Jun;19(6):425-434. doi: 10.1089/bfm.2023.0290. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38651604.

182. Wiechers C, Bernhard W, Goelz R, Poets CF, Franz AR. Optimizing Early Neonatal Nutrition and Dietary Pattern in Premature Infants. Int J Environ Res Public Health. 2021 Jul 15;18(14):7544. doi: 10.3390/ijerph18147544. PMID: 34300000; PMCID: PMC8304391.

183. Imdad A, Rehman F, Davis E, Ranjit D, Surin GSS, Attia SL, Lawler S, Smith AA, Bhutta ZA. Effects of neonatal nutrition interventions on neonatal mortality and child health and development outcomes: A systematic review. Campbell Syst Rev. 2021 Mar 5;17(1):e1141. doi: 10.1002/cl2.1141. PMID: 37133295; PMCID: PMC8356300.

184. Sturrock S, Sadoo S, Nanyunja C, Le Doare K. Improving the Treatment of Neonatal Sepsis in Resource-Limited Settings: Gaps and Recommendations. Res Rep Trop Med. 2023 Dec 14;14:121-134. doi: 10.2147/RRTM.S410785. PMID: 38116466; PMCID: PMC10728307.

185. Ионов О.В., Никитина И.В., Зубков В.В., Митрохин С.Д., Крохина К.Н., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Левадная А.В., Любасовская Л.А., Рюмина И.И., Дегтярев Д.Н., Крючко Д.С. "Порядок обследования новорожденных с подозрением на инфекционную патологию и правила назначения антибактериальной терапии, принятые в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Научный центр акушерства,

гинекологии и перинатологии им. Акад. В. И. Кулакова» Минздрава России" Неонатология: Новости. Мнения. Обучение, no. 1 (3), 2014, pp. 95-106.
186. Клинические рекомендации. Инфекции амниотической полости и плодных оболочек (хориоамнионит), 2023.
187. Клинические рекомендации. Преждевременные роды, 2024.
188. Клинические рекомендации. Воспалительные болезни женских тазовых органов, 2024.
189. Клинические рекомендации. Истмико-цервикальная недостаточность, 2024.
190. Клинические рекомендации. Хламидийная инфекция, 2024.
191. Клинические рекомендации. Урогенитальный трихомониаз, 2024.
192. Клинические рекомендации. Урогенитальные заболевания, вызванные Mycoplasma genitalium, 2024.
193. Клинические рекомендации. Гонококковая инфекция, 2024.
194. Клинические рекомендации. Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция, 2024.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Балашова Екатерина Николаевна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии Института профессионального образования ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), член Совета Российского общества неонатологов
2. **Белоусова Тамара Владимировна –** д.м.н., профессор, зав.кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Заслуженный врач России.
3. **Бем Елена Венедиктовна - к**.м.н., ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ
4. **Зеленини Назар Мартович –** заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей перинатального центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ
5. **Иванов Дмитрий Олегович –** д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, главный неонатолог Минздрава России РФ
6. **Извекова Ирина Яковлевна** - д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
7. **Мызникова Ирина Владимировна** - заведующая отделением патологии новорожденных и детей раннего возраста перинатального центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ, ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО
8. **Левaднева Марина Ивановна** - заведующая отделением физиологии новорожденных перинатального центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ, ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО
9. **Набиева Анна Сергеевна –** к.м.н., заведующий эпидемиологическим отделом ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ

10. **Овсянников Дмитрий Юрьевич –** д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии Российского университета дружбы народов
11. **Павлова Светлана Евгеньевна –** ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ
12. **Панченко Александра Сергеевна –** д.м.н., профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ
13. **Федорова Лариса Арзумановна –** к.м.н., доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ
14. **Романова Лариса Андреевна -** к.м.н., доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ
15. **Чумакова Галина Николаевна –** д.м.н., профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ
16. **Яковлева Екатерина Евгеньевна –** к.м.н., заведующая отделением клинической фармакологии, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава РФ

Конфликт интересов отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных PubMed, EMBASE и MEDLINE, Scopus, Web of Science, e-library, clinicaltrial.gov, электронные библиотеки, клинические рекомендации, размещенные на ресурсах The National Institute for Health and Care Excellence, The European Association of Perinatal Medicine, The European Society for Pediatric Research, The European Foundation for the Care of Newborn Infants, The European Society for Neonatology. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) (Таблица 1,2) для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации (диагностических, профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) с расшифровкой и шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) (Таблица 3) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

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 изучалась для того, чтобы убедиться в её валидности. Методологическое изучение базировалось на вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследований, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

Для минимизации потенциальных ошибок субъективного характера каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере, двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Метод валидизации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидизации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались, и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях представлены для дискуссии в предварительной версии. Обновленная версия для широкого обсуждения была размещена на сайте Российского общества неонатологов (РОН) www.neonatology.pro, https://portalcr.minzdrav.gov.ru/ для того, чтобы все заинтересованные лица имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

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.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-неонатологи

2. Врачи-педиатры

3. Врачи-акушеры-гинекологи

4. Врачи-анестезиологи - реаниматологи

5. Врачи общей практики (семейные врачи)

6. Студенты медицинских ВУЗов

7. Обучающиеся в клинической ординатуре по специальности: неонатология, педиатрия, анестезиология и реанимация, акушерство и гинекология.

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

Приложение А3.1 Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная организация здравоохранения) версия 2019.
4. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
5. Приказ Минздрава России от 17.04.2025 № 222н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология».
6. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
7. Государственный реестр лекарственных средств: https://grls.rosminzdrav.ru.
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».

Приложение А3.2 Основной спектр молекулярно-биологических исследований на наличие инфекционных патогенов, встречающихся в перинатальном периоде

Приложение содержит основной спектр медицинских услуг на наиболее распространенные возбудители инфекционных заболеваний. При выявлении у матери нечасто встречающихся инфекционных заболеваний спектр может быть расширен.

Наименование в клинической рекомендации	**Наименование по НМУ**
Обследование на инфекционные патогены *Epstein-Barr virus*	Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное/количественное исследование
Обследование на инфекционные патогены *Cytomegalovirus*	Определение ДНК цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное/количественное исследование Определение ДНК цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*) в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом ПЦР
Обследование на инфекционные патогены *Parvovirus B19*	Определение ДНК парвовируса B19 (*Parvovirus B19*) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное/количественное исследование
Обследование на инфекционные патогены *HHV6*	Определение ДНК вируса герпеса 6 типа (*HHV6*) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное/количественное исследование
Обследование на инфекционные патогены *Herpes simplex virus types 1, 2*	Определение ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) методом ПЦР в крови, качественное/количественное исследование

Обследование на инфекционные патогены *Varicella-Zoster virus*	Определение ДНК вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая (*Varicella-Zoster virus*) в крови методом ПЦР, качественное/количественное исследование
Обследование на инфекционные патогены *Rubella virus*	Определение РНК вируса краснухи (*Rubella virus*) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное/количественное исследование
Обследование на инфекционные патогены *Listeria monocytogenes*	Определение ДНК листерий (*Listeria monocytogenes*) методом ПЦР в крови, качественное/количественное исследование
Обследование на инфекционные патогены *Streptococcus agalactiae*	Определение ДНК *Streptococcus agalactiae (SGB)* в крови методом ПЦР в крови, качественное/количественное исследование Определение ДНК *Streptococcus agalactiae (SGB)* в эндотрахеальном аспирате методом ПЦР, качественное/количественное исследование
Обследование на инфекционные патогены *Streptococcus pyogenes*	Определение ДНК *Streptococcus pyogenes (SGA)* в крови методом ПЦР в крови, качественное/количественное исследование Определение ДНК *Streptococcus pyogenes* в мокроте (индуцированной мокроте, фаринго-трахеальных аспиратах) методом ПЦР, количественное исследование
Обследование на инфекционные патогены *Streptococcus pneumoniae*	Определение ДНК пневмококка (*Streptococcus pneumoniae*) в крови методом ПЦР
Обследование на инфекционные патогены *Haemophilus influenzae*	Определение ДНК гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*) в крови методом ПЦР, качественное/количественное исследование
Обследование на инфекционные патогены *Pseudomonas aeruginosa*	Определение ДНК *Pseudomonas aeruginosa* методом ПЦР в крови,

	качественное/количественное исследование
Обследование на инфекционные патогены *Staphylococcus aureus, Staphylococcus spp*.	Определение ДНК метициллин-чувствительных и метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентных коагулазонегативных *Staphylococcus spp*. в крови методом ПЦР, качественное/количественное исследование Молекулярно-биологическое исследование бронхо-альвеолярной лаважной жидкости, мокроты, эндотрахеального аспирата на метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентные коагулазонегативные *Staphylococcus spp*.
Обследование на инфекционные патогены *Toxoplasma gondii*	Определение ДНК токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови
Обследование на инфекционные патогены *Mycoplasma hominis*	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого верхних дыхательных путей на микоплазму хоминис (*Mycoplasma hominis*)
Обследование на инфекционные патогены *Ureaplasma parvum, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis*	Определение ДНК условно-патогенных генитальных микоплазм (*Ureaplasma parvum, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis*) в моче методом ПЦР, количественное исследование
Обследование на инфекционные патогены *Ureaplasma spp*.	Определение ДНК уреаплазм (*Ureaplasma spp*.) с уточнением вида в моче методом ПЦР
Обследование на инфекционные патогены *Chlamydia spp*.	Определение ДНК хламидий (*Chlamydia spp*.) в крови методом ПЦР
Обследование на инфекционные патогены *Treponema pallidum*	Определение ДНК *Treponema pallidum* в крови методом ПЦР

Приложение А3.3 Антибактериальная терапия

Дозы, кратность и способы введения применяемых антибактериальных препаратов системного действия (код АТХ J01) у новорожденных представлены в соответствии с официальными инструкциями к лекарственным препаратам.

Приложение А3.3.1. Режимы дозирования антибактериальных препаратов системного действия (код АТХ J01), разрешённых к применению в периоде новорожденности

<table>
<tr><td colspan="4"><u>СХЕМЫ А</u> и <u>Б</u>
Стартовая антибактериальная терапия: пенициллины широкого спектра действия (код АТХ J01CA) + другие аминогликозиды (код АТХ J01GB). При нарушенной функции почек - комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (код АТХ J01CR) (Ампициллин+[Сульбактам]**)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Ампициллин** (код АТХ J01CA) (Ampicillin)
<u>Режим дозирования препарата</u></td></tr>
<tr><td colspan="2">Новорожденным детям массой тела менее 2000 г</td><td colspan="2">по 25-50 мг/кг каждые 12 часов в первую неделю жизни, затем по 50 мг/кг каждые 8 ч методом внутривенного введения лекарственных препаратов. При менингите -100-200 мг/кг/сут за 6-8 введений</td></tr>
<tr><td colspan="2">Новорожденным детям массой тела 2000 г и более</td><td colspan="2">50 мг/кг каждые 8 часов в первую неделю жизни, затем 50 мг/кг каждые 6 часов</td></tr>
<tr><td colspan="4">Ампициллин+[Сульбактам]** (код АТХ J01CR) (Ampicillin + Sulbactam)
<u>Режим дозирования препарата</u></td></tr>
<tr><td colspan="2">Недоношенные новорожденные и дети первой недели жизни</td><td colspan="2">75 мг/кг/сут в 2 введения методом внутривенного введения лекарственных препаратов</td></tr>
<tr><td colspan="2">Новорожденным старше 1 недели жизни</td><td colspan="2">150 мг/кг/сут в 3 введения методом внутривенного введения лекарственных препаратов</td></tr>
<tr><td colspan="4">#Гентамицин** (код АТХ J01GB) (Gentamicin) [140, 141]
При применении у детей до 1 месяца и в случае назначения препарата в дозах, отличных от доз, представленных в инструкции к препарату, необходимо проведение врачебной комиссии/консилиума и оформление информированного согласия законного представителя.
<u>Режим дозирования препарата у новорожденных (внутривенное введение лекарственных препаратов)</u></td></tr>
<tr><td>Гестационный возраст (нед)</td><td>Сутки жизни</td><td>Доза (мг/кг)</td><td>Интервал между введениями (часы)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">≤ 29 недель</td><td>0-7</td><td>5</td><td>48</td></tr>
<tr><td>8-28</td><td>4</td><td>36</td></tr>
<tr><td>≥29</td><td>4</td><td>24</td></tr>
<tr><td rowspan="2">30 – 34 нед</td><td>0-7</td><td>4,5</td><td>36</td></tr>
<tr><td>≥8</td><td>4</td><td>24</td></tr>
<tr><td>≥35</td><td>любые</td><td>4</td><td>24</td></tr>
<tr><td colspan="2">Дети 1 мес – 2 лет</td><td colspan="2">6 мг/кг/сут в 3 приема</td></tr>
</table>

Недоношенные дети старше 1 мес	6 мг/кг/сут в 2 приема
Амикацин** (код АТХ J01GB) *(Amikacin)* Режим дозирования препарата	
Недоношенные новорожденные	Начальная доза 10 мг/кг, далее по 7,5 мг/кг каждые 18-24 часа методом внутривенного введения лекарственных препаратов в течение 1-2 часов
Новорожденные и дети в возрасте до 6 лет	Начальная доза 10 мг/кг, далее по 7,5 мг/кг каждые 12 часа методом внутривенного введения лекарственных препаратов в течение 1-2 часов
Нетилмицин (код АТХ J01GB) *(Netilmicin)* Режим дозирования препарата для дозировки 25 мг/мл	
Новорожденные, в том числе недоношенные первой недели жизни	6 мг/кг/сут (по 3 мг/кг каждые 12 часов) методом внутривенного введения лекарственных препаратов
Новорожденные старше недели жизни	7,5-9,0 мг/кг/сут (по 2,5 – 3,0 мг/кг каждые 8 часов) методом внутривенного введения лекарственных препаратов
СХЕМА В Целенаправленная АБТ в случаях подтверждённого высева флоры (в т.ч. у матери), резистентной к стартовой схеме АБТ	
Ванкомицин** (код АТХ J01XA) *(Vancomycin)* *Препарат вводится только методом непрерывного внутривенного введения лекарственных препаратов не менее, чем за 60 мин. При возможности проводить мониторинг концентрации ванкомицина в крови.* Режим дозирования препарата	
Новорожденные дети:	Стартовая доза – 15 мг/кг
- Первая неделя жизни	10 мг/кг каждые 12 часов
- Начиная со второй недели жизни до возраста 1 мес	10 мг/кг каждые 8 часов
Линезолид** (код АТХ J01XX) *(Linezolid)* *Препарат вводится только методом непрерывного внутривенного введения лекарственных препаратов не менее, чем за 30 мин.* Режим дозирования препарата	
Новорожденные и дети до 11 лет	10 мг/кг каждые 8 часов
Цефтриаксон** (код АТХ J01DD) *(Ceftriaxone)* *Недоношенным детям в возрасте до 41 недели включительно (суммарно гестационный и хронологический возраст) применение цефтриаксона противопоказано.* *Препарат вводится только методом непрерывного внутривенного введения лекарственных препаратов за 60 мин.* Режим дозирования препарата у доношенных	
Доношенные новорожденные: - В первые две недели жизни - Дети с 15 дня жизни и до 12 лет	20-50 мг/кг однократно в сутки методом внутривенного введения лекарственных препаратов 20-80 мг/кг однократно в сутки методом внутривенного введения лекарственных препаратов При бактериальном менингите у детей до 12 лет 100 мг/кг однократно в сутки методом внутривенного введения лекарственных препаратов

<u>Цефоперазон+сульбактам</u>** (код АТХ J01DD) *(Cefoperazone + Sulbactam)* *Дозировка приводится по комбинации веществ* <u>Режим дозирования препарата</u>	
Новорожденные первой недели жизни	40 мг/кг каждые 12 часов в/в
Новорожденные в возрасте старше недели жизни	40 мг/кг каждые 12 часов внутривенно При тяжелых рефрактерных инфекциях дозу можно увеличить до 40мг/кг каждые 6-8 часов внутривенно
<u>Цефтазидим</u>** (код АТХ J01DD) *(Ceftazidime)* <u>Режим дозирования препарата</u>	
Новорожденные	25-60 мг/кг/сут в 2 введения методом внутривенного введения лекарственных препаратов
Цефотаксим** (код АТХ J01DD) (*Cefotaxime*) <u>Режим дозирования препарата</u>	
Новорожденные	50 мг/кг/сут в 2-4 введения методом внутривенного введения лекарственных препаратов При тяжелых инфекциях 150-200 мг/кг/сутки в 2-4 введения методом внутривенного введения лекарственных препаратов
Цефотаксим+сульбактам** (код АТХ J01DD) (*Cefotaxime + Sulbactamum*) *Дозировка приводится по цефотаксиму* <u>Режим дозирования препарата</u>	
Новорожденные	Дозы приводятся из расчета на цефотаксим: 50 мг/кг/сут в 2-4 введения методом внутривенного введения лекарственных препаратов При тяжелых инфекциях 150-200 мг/кг/сутки в 2-4 введения методом внутривенного введения лекарственных препаратов. Максимальная доза сульбактама 80 мг/кг/сут.
Фосфомицин**(код АТХ J01XX) (*Phosphomycin*) *Препарат вводится только методом непрерывного внутривенного введения лекарственных препаратов за 60 мин.* <u>Режим дозирования препарата</u>	
Новорожденные	200-400 мг/кг/сут в 3 введения (каждые 8 часов) методом внутривенного введения лекарственных препаратов
Метронидазол** (код АТХ J01XD) (*Metronidazole*) *У недоношенных детей требуется контроль концентрации метронидазола в плазме крови. Скорость введения 5 мл/мин (внутривенно, капельно).* <u>Режим дозирования препарата</u>	
Дети в возрасте до 12 лет	7,5 мг/кг каждые 8 час первые 3 дня, затем 7,5 мг/кг каждые 12 часов методом внутривенного введения лекарственных препаратов

При назначении антибактериальных препаратов системного действия (код АТХ J01) следует руководствоваться инструкцией к препарату. В случае необходимости назначения антибактериального препарата системного действия в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры по жизненным показаниям вне инструкции по медицинскому применению лекарственного средства (off-label), требуется проведение врачебной комиссии/консилиума и оформление информированного согласия законного представителя пациента.

Приложение А3.4 Коррекция антибактериальной терапии

Коррекция/смена АБТ производится:

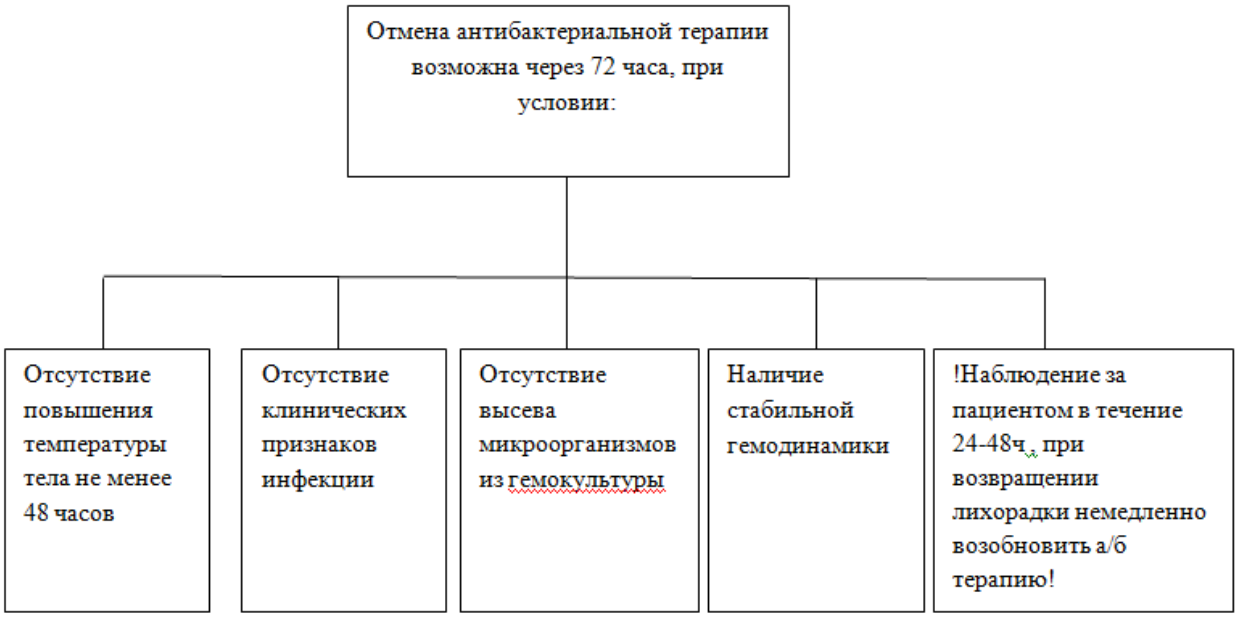
- при отсутствии эффекта от назначенного антибактериального препарата системного действия (код АТХ J01) в течение 48-72 часов;
- при развитии побочных эффектов на фоне назначенного антибактериального препарата системного действия (код АТХ J01)/сочетании лекарственных препаратов;
- применении антибактериальных препаратов системного действия (код АТХ J01) с кумулятивной токсичностью, с лимитированной продолжительностью применения.

Если не получены убедительные данные, подтверждающие инфекционное заболевание, АБТ следует отменить!

Отмена антибактериальной терапии:

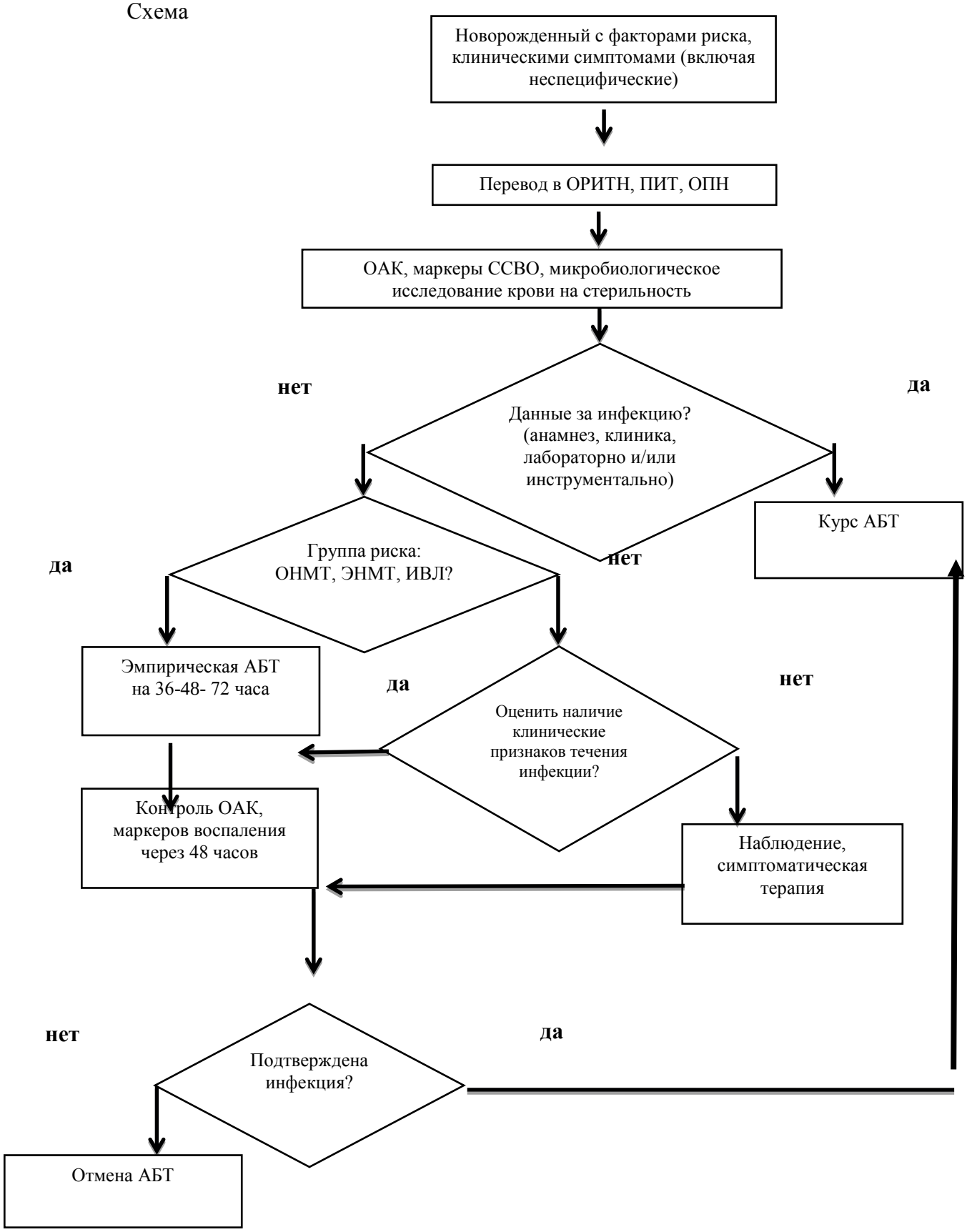
Схема

.



Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Схема



Приложение В. Информация для пациента

Инфекция, специфичная для перинатального периода – это инфекционно – воспалительное заболевание плода и новорожденного ребенка первых 7 дней жизни, вызванное патогенными возбудителями, чаще бактериальной этиологии. Инфицирование происходит во внутриутробном периоде или во время родов.

У плода развитие инфекционного состояния может проявиться врожденными аномалиями развития, преждевременным родоразрешением, задержкой роста и развития, внутриутробной гибелью плода. Клинические симптомы у ребенка после рождения могут возникнуть с первых часов жизни или нарастать постепенно, проявления инфекции носит неспецифический характер. Инфекционный воспалительный процесс может локализоваться в каком-либо органе или приобретать системный (генерализованный) характер, возможно бессимптомное или субклиническое течение.

У новорожденного ребенка наблюдаются изменения поведения, проблемы с питанием, развитие недостаточности органов и систем, что требует обследования и лечение в условиях стационара. Прогноз у ребенка с данным заболеванием зависит от степени тяжести болезни, инфекционного возбудителя, длительности внутриутробного течения инфекционного процесса. При своевременной диагностике и лечении, при отсутствии осложнений, прогноз благоприятный.

На протяжении многих лет в мире известно, что наиболее частыми возбудителями инфекций, специфичных для перинатального периода, являются стрептококк группы В и кишечная палочка, которые как правило имеются у беременной женщины. Плод и новорожденный ребенок гораздо более восприимчивы к инфекции из-за несовершенства иммунной системы.

Важно регулярное наблюдение и медицинское обследование во время беременности на предмет возможных инфекционных и воспалительных заболеваний мочеполовой системы женщины. Необходима санация инфекции.

Во время беременности будущая мама должна понимать опасность заражения бактериальными и вирусными инфекциями. Профилактика заключается в ограничении беременной женщины посещений массовых скоплений людей (общественный транспорт, торговые центры, вокзалы, аэропорты), особенно в период начинающихся вирусной эпидемий.

Своевременная постановка беременной женщины на учёт в женскую консультацию, наблюдение, выполнение всех рекомендаций врача-акушера-гинеколога и

соблюдение профилактических и эпидемиологических мероприятий позволит предупредить реализацию данного заболевания.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не применяются.

Клинические рекомендации

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Бешенство (гидробофия) у взрослых

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: A82

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2025

Разработчик клинической рекомендации:

- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (НАСИБ)

Утверждены

_28 октября_2025 г.

Председатель НАСИБ,
академик РАН, профессор

_____А.В.Горелов

Согласованы

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации

09 октября_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 12
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 12
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 14
2.1 Жалобы и анамнез 15
2.2 Физикальное обследование 16
2.3 Лабораторные диагностические исследования 17
2.4 Инструментальные диагностические исследования 20
2.5 Иные диагностические исследования 21
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 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 23
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 23

6. Организация оказания медицинской помощи 28
Условия оказания медицинских услуг 29
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 30
Критерии оценки качества медицинской помощи 31
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 36
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 38
Целевая аудитория данных клинических рекомендаций: 38
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата 40
Схема лечебно-профилактической вакцинотерапии для профилактики бешенства 42
Дифференциальная диагностика 44
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……50

Список сокращений

АИГ - иммуноглобулин антирабический**

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ГГТП - гаммаглютамилтранспептидаза

Д.м.н. - доктор медицинских наук

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИФА - иммуноферментный анализ

К.м.н. - кандидат медицинских наук

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МЗ РФ - Министерство здравоохранения Российской Федерации

ОАК – общий (клинический) анализ крови развернутый

ОАМ – общий (клинический) анализ мочи

ОЦК - объем циркулирующей крови

ПТИ - протромбиновый индекс

РДС - респираторно-дистресс синдром

РИФ - реакция иммунофлюорисценции

РКИ - рандомизированное контролируемое исследование

РН - реакция нейтрализации

РНИФ - реакция непрямой иммунофлюорисценции

РНК - рибонуклеиновая кислота

РСК - реакция связывания комплемента

РФ - Российская Федерация

СМЖ - спинномозговая жидкость

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

ЦНС - центральная нервная система

Термины и определения

Аэрофобия - патологическая реакция на движение воздуха сопровождающаяся страхом, беспокойством, судорогами.

Гидрофобия - патологическая боязнь воды, сопровождающаяся приступом судорог, наблюдается только у человека.

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.

Лисофобия — боязнь заболеть бешенством, является одним из видов фобий.

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.

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.

Синдром - совокупность симптомов с общими этиологией и патогенезом.

Синдром Гийена-Барре - острая аутоиммунная воспалительная полирадикулоневропатия, проявляющаяся вялыми парезами, нарушениями чувствительности, вегетативными расстройствами.

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.

Энцефалит - воспаление вещества головного мозга.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний

Бешенство (гидрофобия, лат. - rabies, греч. - lyssa) — вирусное зоонозное природно-очаговое и антропургическое заболевание с контактным механизмом передачи, поражающее всех теплокровных позвоночных животных, протекающее с тяжёлым поражением нервной системы и заканчивающееся для человека смертельным исходом [1, 2, 3, 10].

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

Возбудитель бешенства – РНК-содержащий вирус *Neuroryctes rabid* из семейства Rhabdoviridae рода *Lyssavirus.* В настоящее время Международный комитет по таксономии вирусов признает 14 видов лиссавирусов, которые инициируют неразличимые по клиническим проявлениям заболевания, что приводит в ряде случаев к гипердиагностике бешенства [1, 3, 4, 6]. В природе лиссавирусы связаны с конкретными резервуарами, преимущественно с хищниками и летучими мышами. На территории Российской Федерации доказана циркуляция четырех видов лиссавирусов - лиссавируса бешенства (Rabies lyssavirus), европейского лиссавируса летучих мышей 1 типа (European bat 1 lyssavirus), лиссавируса Иркут (Irkut lyssavirus), и западно-кавказского лиссавируса летучих мышей (West Caucasian bat lyssavirus).

Вирус имеет цилиндрическую форму, напоминающую винтовочную пулю, размеры которой варьируют в пределах 90–200 нм [1, 3, 4, 6]. Существует семь генотипов вируса бешенства, объединенных на основании филогенетического родства и антигенных характеристик в три филогруппы. Вирус классического (уличного) бешенства (RABV, генотип 1) входит в I филогруппу, распространен в Европе, Азии, Северной и Южной Америке и высокопатогенен для всех видов теплокровных животных и человека Фиксированный штамм получен искусственным путем (многократным пассированием дикого вируса через мозг кроликов), не патогенен для человека и используется для при получении антирабических вакцин (J07BG) [3].

В окружающей среде вирус бешенства неустойчив и погибает быстро. Возбудитель устойчив к температурам ниже 0 °С, разрушается при температуре 60 °С через 10 минут, при температуре 100 °С - мгновенно. Вирус чувствителен к воздействию

ультрафиолетовым и прямым солнечным лучам, антисептикам и дезинфицирующим средствам (включая хлорсодержащие, этанол**, формальдегид) и высушиванию [1, 3, 4, 6].

Лиссавирусы являются исключительно нейротропными патогенами, вызывающие острый прогрессирующий энцефаломиелит (бешенство животных и гидрофобию человека).

Обычно передача возбудителя происходит по эпизоотическим цепям векторного типа исключительно при травматизирующих контактах с больным животным-источником (укусах, царапинах, казуистически при контаминации поврежденных внешних и внутренних покровов) путем интраневрального попадания вируссодержащей слюны.

В результате инъекционного трансдермального заражения возбудитель проникает в моторные или сенсорные нейроны и центростремительно распространяется до центральной нервной системы (ЦНС), используя ретроградный аксональный транспорт по нейронным связям. [1, 3, 4, 6].

Активная репродукция вируса происходит в продолговатом мозге, Сильвиевом водопроводе, аммоновых рогах гиппокампа, центрах n.vagus и n.glossopharyngeus, вызывая спазмы глотки и голосовой щели. Также активно вирус размножается в сердечных ганглиях и Гассеровом узле тройничного нерва. Затем вирус бешенства распространяется в обратном направлении центробежно по вегетативным нервным волокнам на периферию. Таким же периневральным путем он попадает в слюнные железы (выделяясь со слюной больного уже с конца инкубационного периода), в слёзные железы, в роговицу, почки, лёгкие, печень, кишечник, поджелудочную железу, скелетные мышцы, кожу, сердце, сосочки языка, надпочечники, волосяные фолликулы и др. Нельзя отрицать также роль гематогенного и лимфогенного пути распространения вируса в организме [4-5].

Размножаясь в нервной ткани, вирус вызывает специфический менингоэнцефалит с умеренными воспалительными изменения, относительно негрубой деструкцией нервных клеток, сопровождаемыми отёком-набуханием вещества головного мозга. Смерть наступает вследствие асфиксии и остановки сердца в результате поражения жизненно важных центров — дыхательного и сосудодвигательного [6]. Обращает на себя внимание несоответствие между тяжёлыми неврологическими проявлениями болезни и скудными патоморфологическими изменениями в веществе мозга. Гистологическая картина напоминает таковую при других вирусных инфекциях ЦНС:

полнокровие, умеренный хроматолиз, пикноз ядер и нейронофагия, инфильтрация периваскулярных пространств лимфоцитами и плазматическими клетками с формированием вокруг венул мозга лимфоидных "муфт", пролиферация микроглии, гидропическая дистрофия. Разрушение нейронов наблюдается в коре большого мозга и мозжечка, в зрительном бугре, подбугорной области, в черном веществе, ядрах черепных нервов, в среднем мозге, базальных ганглиях и в мосту мозга. Однако максимальные изменения имеются в продолговатом мозге, особенно в области дна IV желудочка. Вокруг участков пораженных клеток появляются лимфоцитарные инфильтраты (рабические узелки). В цитоплазме клеток пораженного мозга (чаще в нейронах аммонова рога) формируется эозинофильные округлые включения с базофильными зёрнами - специальные тельца Негри, размером около 10 нм, представляющие собой места продукции и накопления вирионов бешенства. Одновременно вокруг нервных клеток с явлениями дистрофии и некроза происходит образование глиозных узелков бешенства - Бабеша. У 20% больных тельца Бабеша-Негри выявить не удаётся, однако их отсутствие не исключает диагноз бешенства [4, 6].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Бешенство представляет собой зоонозную инфекцию. Резервуарными хозяевами считают летучих мышей, причем не обязательно вампиров. Сами не болея, они обеспечивают длительность циркуляции вируса. Основным хозяином бешенства в природе служат дикие животные. Синантропные животные заражаются от диких, создавая антропургические очаги и увеличивая угрозу передачи заболевания человеку. Среди домашних млекопитающих, собака уникальна, как единственный представитель резервуара, переносчика и жертвы лиссавируса. Кошачьи являются только эффективными переносчиками, но не резервуарами, и играют все более важную роль в эпидемиологии заболевания [18].

В современный период неконтролируемые бездомные собаки в странах с низким и средним уровнем дохода создают проблемы для общественного здравоохранения, связанные с бешенством.

Существуют две основные эпидемические формы заболевания: городское бешенство и лесное бешенство.

В Российской Федерации преимущественно регистрируется лесной тип бешенства, наибольшее количество эпизоотических очагов регистрируется на

территории Центрального, Приволжского, Уральского, Южного и Сибирского федеральных округов, на долю которых приходится 77% всех зарегистрированных случаев среди животных [7, 8]. Ежегодно в стране регистрируются случаи заболевания бешенством среди животных всех категорий: диких (лисы, енотовидные собаки, волки и др.), домашних (собаки, кошки) и сельскохозяйственных животных (крупный рогатый скот, лошади, мелкий рогатый скот).

Наибольшую опасность представляют бездомные животные, риск инфицированности которых рабическим вирусом существенно выше [8-10].

В мире передача вируса бешенства возможна при укусе летучими мышами-вампирами (чаще это происходит в Мексике, Аргентине и Центральной Америке), зарегистрированы случаи бешенства после укусов насекомоядных летучих мышей в США, Европе, Австралии, Африке, Индии, а также в России (Белгородская область) и на Украине [7, 8].

Источником инфекции для человека являются животные, находящиеся в инкубационном периоде заболевания, или с клинической картиной бешенства. Основной механизм заражение человека - контактный. Вирус выделяется во внешнюю среду со слюной инфицированного животного. Человек заражается при укусе больным животным, или при ослюнении кожи (при наличии микротравм) и слизистых оболочек (в том числе неповрежденных) [2-3, 11]. Появление вируса в слюне может обнаруживаться еще до развития у животных клинических проявлений заболевания. Описаны случаи заболевания людей в результате укусов внешне здоровым животным, продолжающим оставаться таковым в течение длительного времени [12].

Доказана возможность аэрогенного заражения, не исключаются алиментарный и трансплацентарный пути передачи вируса. В странах и регионах, где основным резервуаром являются летучие мыши (прежде всего США, Южная Америка), помимо укусов, инфицирование может происходить аэрозольным механизмом при посещении пещер, заселенных колониями летучих мышей, в чьей популяции циркулирует рабический вирус [13]. Документированы также редкие случаи аэрозольного механизма инфицирования в лабораторных условиях [14].

От человека человеку при прямом контакте бешенство не передаётся. Хотя слюна человека, заболевшего бешенством, содержит рабический вирус, что теоретически допускает возможность его передачи другим людям, на практике данный вариант

контактного механизма инфицирования людей не получил убедительного подтверждения [9]. Тем не менее, по классическим представлениям [14], уход и оказание помощи больным бешенством, имеет высокий риск инфицирования и требует проведения профилактической постконтактной вакцинации [15].

Описаны случаи передачи бешенства от донора к реципиенту через инфицированный трансплантат роговицы, а также после пересадки органов (легких, печени, почек) и сосудов [16-19].

По данным ВОЗ, бешенство регистрируется более чем в 150 странах и территориях, в основном в Азии и Африке. Ежегодно от него умирают десятки тысяч человек, причем 40% из них — дети до 15 лет. В 99% случаев бешенства у человека заражение происходит от собак в результате укусов и оцарапывания. [] Эксперты ВОЗ указывают, что бешенство приводит к летальному исходу в 100% случаев. По оценкам, в мире ежегодно от бешенства умирает 59 000 человек; однако из-за заниженной информации число зарегистрированных случаев часто отличается от оценочного. Ежегодно погибают от 40 до 70 тыс. человек, в 95% случаев смерть людей происходит в регионах Азии, Африки и Латинской Америки. По данным ВОЗ, бешенство по наносимому экономическому ущербу занимает пятое место среди инфекционных болезней [17].

В России продолжается регистрация случаев бешенства у животных и, хотя и редко, у людей, с сохраняющейся нестабильной эпидемиологической ситуацией в некоторых регионах, таких как Центральный и Приволжский федеральные округа. В 2021 году было зарегистрировано 6 случаев бешенства у людей, а также отмечен рост доли собак и кошек в эпизоотическом процессе. В 2023 году по поводу укусов животными обратилось 3057 человек, что меньше, чем в 2022 году на 14,54% и ниже среднего многолетнего уровня на 11,65 %. Доля укусов дикими животными среди всех укусов за 2023 составила 3,1%, в 2022 - 4,38%, в 2021 - 3,51%. Доля лиц отказавшихся, самовольно прекративших курс антирабической помощи в 2023 году составила 24,4%, в 2022 году - 25,3%, 2021 - 37,8%, 2020 году - 21,7 %.

В период 2013–2021 гг. было зарегистрировано 39 случаев бешенства у людей, что в среднем составило 4,33 ± 1,8 ($p = 0,05$) случаев бешенства в год. Динамика заболеваемости людей бешенством подвержена несистематической осцилляции, с колебанием показателей от 1 до 7 случаев в год. В 2020–2021 гг. отмечался рост заболеваемости гидрофобией в 4,33 раза при сравнении с предыдущим периодом 2018–2019 гг [13]. В 2023 г. на территории Российской Федерации выявлено два случая

заболевания людей бешенством – в Донецкой Народной Республике (далее – ДНР) и Омской области (Сибирский федеральный округ – СФО) [14]. Относительный показатель составил 0,001 на 100 тыс. населения. Заражение вирусом пострадавших произошло от домашних животных.

Показатель обращаемости за антирабической помощью в среднем по стране составляет 300,0 на 100 тысяч населения. Ежегодно более 250 тысяч человек подвергаются риску заражения и нуждаются в проведении им специфического лечения с использованием вакцины для профилактики бешенства**, в то же время около 40 тысяч человек должны получать дополнительно иммуноглобулин антирабический** [10, 12, 18-23]. Среди умерших от бешенства подавляющее большинство (88-90%) не обращалось за медицинской помощью и, соответственно, не получило своевременное антирабическое лечение. В редких случаях заболевание развивается на фоне проведения антирабической вакцинации при наличии укусов опасной локализации и при позднем обращении за антирабической помощью [10, 15].

В Российской Федерации он изменялся от 9,02 тыс. руб. в 2015 г. до 13,34 тыс. руб.в 2022 г. на один случай [16].

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

Бешенство (А82)

А82.0 - Лесное бешенство

А82.1 - Городское бешенство

А82.9 - Бешенство неуточненное

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) [1]

По клиническим проявлениям выделяют следующие формы болезни:

- бульбарные,
- паралитические (типа Ландри),
- менингоэнцефалитические,
- мозжечковые.

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

После заражения инкубационный период варьирует от нескольких дней до

нескольких месяцев (в редких случаях > 1 года). На продолжительность инкубационного периода оказывает влияние локализация укуса. Наиболее короткая инкубация наблюдается при укусе лица, головы, затем верхних конечностей и наиболее длинная - при укусе в нижние конечности [1,2]

Выделяют 3 стадии болезни: I - начальную (депрессии), II - возбуждения, III - параличей.

I стадия бешенства. Заболевание начинается постепенно в течение 1-3 дней с периода предвестников (продромальный период): возможна лихорадка, чаще субфебрильная, повышенная чувствительность к слуховым и зрительным раздражителям, гиперестезия кожи. В области уже зарубцевавшейся раны иногда вновь появляются местные воспалительные явления, рубец становится красным и припухает. Наблюдают также повышение эмоциональной активности продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней. При укусах в лицо возникают обонятельные и зрительные галлюцинации. Больной замкнут, апатичен, отказывается от еды, плохо спит, сон у него сопровождается устрашающими сновидениями.

II стадия бешенства характеризуется повышенной рефлекторной возбудимостью и резкой симпатикотонией. Наиболее ярким клиническим симптомом является водобоязнь (гидрофобия): при попытках пить возникают болезненные спастические сокращения глотательных мышц и вспомогательной дыхательной мускулатуры. Эти явления нарастают в своей интенсивности так, что одно напоминание о воде или звук льющейся жидкости вызывает спазмы мышц глотки и гортани. Дыхание становится шумным в виде коротких судорожных вдохов. В это время резко обостряются реакции на любые раздражители. Приступ судорог может быть спровоцирован дуновением в лицо струи воздуха (аэрофобия), ярким светом (фотофобия) или громким звуком (акустикофобия). Зрачки больного сильно расширены, возникает экзофтальм, взгляд устремляется в одну точку. Пульс резко ускорен, появляется обильное мучительное слюнотечение (сиалорея), потоотделение. На высоте приступа возникает бурное психомоторное возбуждение (приступы буйства, бешенства) с яростными и агрессивными действиями. Больные могут ударить, укусить окружающих, плюются, рвут на себе одежду. Сознание помрачается, развиваются слуховые и зрительные галлюцинации устрашающего характера. Возможна остановка сердца и дыхания. В межприступный промежуток сознание обычно проясняется, больные могут правильно оценивать обстановку и разумно отвечать на вопросы. Через 2-3 дня возбуждение, если не наступила смерть на высоте одного из приступов, сменяется параличами мышц

конечностей, языка, лица.

III стадия бешенства - паралитическая. Через 2-3 дня прекращаются судороги и возбуждение, проясняется сознание. На фоне мнимого улучшения состояния развиваются параличи мышц конечностей, языка, лица. Температура тела повышается до 40-42°С, нарастает тахикардия, гипотония. Смерть наступает через 12-20 ч от паралича сердца или дыхательного центра [1-2, 9, 26-28].

Возможны различные варианты течения болезни: отсутствие продромального периода или развитие «тихого» бешенства — характерно развитие восходящих параличей, напоминающих синдром Гийена-Барре. Именно «тихое бешенство» превалирует в клинической картине бешенства в течение последних двух десятилетии в РФ.

Исход заболевания – 100% смерть больного. В отсутствие интенсивной терапии (ИВЛ) через 4 сут после появления первых симптомов умирает половина больных, через 20 сут — все заболевшие [1-2, 9, 26-28].

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

Критерии установления диагноза/состояния:

Диагностика бешенства осуществляется на основании патогмоничных данных[1] [1, 2, 9, 10, 11]:

1) анамнестических данных: наличие в анамнезе укуса (ослюнения) диким или домашним млекопитающим, преимущественно из отрядов хищных и рукокрылых.

2) жалобах и данных физикального осмотра: острый прогрессирующий энцефаломиелит в том числе, приводящий к смерти в течение 10 календарных дней (около 80% случаев) после появления клинических симптомов болезни; в типичных случаях - водобоязнь (светобоязнь) на фоне выраженной неврологической симптоматики.

3) результаты лабораторных исследований: выделение вируса, обнаружение

[1] Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней". XXII. Профилактика бешенства.

вирусных антигенов или РНК в головном мозге посмертно; прижизненное обнаружение вирусных антигенов или РНК в биоптатах кожи волосистой части головы, отпечатках роговицы или слюне, слезной жидкости, моче; обнаружение вирусспецифических антител в спинномозговой жидкости, нарастание титра антител в сыворотке крови в динамике у невакцинированных пациентов.

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** при сборе анамнеза (Сбор анамнеза и жалоб при инфекционном заболевании) у пациента с подозрением на бешенство обратить внимание на наличие укуса или ослюнения диким или домашним животным, контакта с диким или домашним животным в течение последнего месяца для диагностики бешенства [1, 2, 9, 10, 11].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарии: *инкубационный период бешенства определяется локализацией и тяжестью нанесенных повреждений и составляет от нескольких дней до 6 лет и более. Наиболее короткая инкубация наблюдается при укусе лица, головы, затем верхних конечностей и максимально Длинная - при укусе в нижние конечности [1-2].*

- **Рекомендуется** обратить внимание на характер профессиональной занятости пациента с подозрением на бешенство (ветеринары, охотоведы, работники зверопитомников и приютов бездомных собак, кинологи), содержание дома собак, контакт с дикими животными (охотники) для диагностики бешенства [1, 2, 9, 10,11, 23].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** обратить внимание на появление у пациента с предполагаемым бешенством в начале болезни жалоб на неприятные ощущения и боли в месте укуса (жжение, тянущие боли с иррадиацией к центру, зуд, гиперестезия кожи) для диагностики бешенства [1, 2, 9, 10, 11].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** обратить внимание у пациента с подозрением на бешенство на постепенное начало заболевания в течение 1-3 дней с периода предвестников

(продромальный период): бессонница, раздражительность, повышение температуры, чувство нехватки воздуха для диагностики бешенства [1, 2, 9, 10, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** у пациента с подозрением на бешенство выделять патогномоничные признаки разгара болезни: невозможность пить воду (гидрофобия), аэрофобия, развитие приступов психомоторного возбуждения, слюнотечение, бред и галлюцинации для диагностики заболевания [1, 2, 9, 10, 11, 23].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

- **Рекомендуется** у пациента с подозрением на бешенство обратить внимание на развитие паралитической стадии болезни через 2-3 дня после периода возбуждения для диагностики бешенства [1, 2, 9, 10, 11].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарий: *следует учитывать различные варианты течения болезни: возможное отсутствие продромального периода и манифестацию бешенства с развития восходящих параличей, напоминающих синдром Гийена-Барре*

2.2 Физикальное обследование

На этапах постановки диагноза:

- **Рекомендован** пациентам с подозрением на бешенство прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста / врача-терапевта/ врача-терапевта участкового / врача общей практики (семейного врача) с проведением полного общетерапевтического осмотра, выполнить термометрию общую для диагностики бешенства [1, 2, 9, 10, 11].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарии: *Стадия возбуждения характеризуется повышенной рефлекторной возбудимостью и резкой симпатикотонией. Зрачки больного сильно расширены, возникает экзофтальм, взгляд устремляется в одну точку. Пульс резко ускорен, появляется обильное мучительное слюнотечение (сиалорея),*

потоотделение. Характерна субфебрильная лихорадка в начале заболевания и фебрильная в разгаре). [1-2, 9].

- **Рекомендовано** пациентам с подозрением на бешенство провести определение признаков поражения центральной нервной системы: приступы гидрофобии, аэрофобии, возбуждения, судорог, галлюцинации, энцефалопатия. Поражение черепно-мозговых нервов: диплопия, парез лицевых мышц, неврит зрительного нерва, нарушение глотания для диагностики бешенства [1, 2, 9, 10, 11].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Диагноз бешенства в типичных случаях не представляет каких-либо трудностей и может быть поставлен клинически. Лабораторная диагностика служит подспорьем для проведения дифференциальной диагностики бешенства с другими заболеваниями ЦНС.

- **Рекомендуется** всем пациентам подозрительным на бешенство проведение общего (клинического) анализа крови развернутого (с оценкой гематокрита, исследованием уровня тромбоцитов, дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарной формулы) с диагностической и дифференциально-диагностической целью [1, 2, 9, 10, 11, 26, 27].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарии: *Характерны: лейкопения или лимфоцитарный лейкоцитоз, анэозинофилия, в поздних стадиях - повышение гематокрита, тромбоцитопения*

- **Рекомендуется** пациентам с синдромом дегидратации исследование кислотно-основного состояния и газов крови, исследование уровня калия, натрия, хлоридов крови, а также исследование уровня глюкозы крови, проводится для назначения сбалансированной инфузионной терапии [1, 2, 9, 10, 11, 26, 27].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на бешенство проведение анализа крови биохимического общетерапевтического: исследование уровня гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТП), мочевины, креатинина, определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) с дифференциально-диагностической целью для исключения других причин поражения ЦНС, а также для коррекции

патогенетической терапии [1, 2, 9, 10, 11, 26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** пациентам, получающим инфузионную, противосудорожную и седативную патогенетическую терапию, выполнить исследование соотношения белковых фракций методом электрофореза, определить протромбиновый индекс (ПТИ) для коррекции терапии [1, 2, 9, 10, 11, 26, 27].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на бешенство определение антигена вируса бешенства при помощи РИФ или РНИФ с использованием антител, меченных флюорохромом в исследуемом материале: прижизненный тест - отпечатки роговицы, биоптат кожи затылка; постмортальный тест - мазки-отпечатки различных отделов головного мозга левой и правой стороны (аммонов рог, кора полушарий, мозжечок и продолговатый мозг). Можно также исследовать спинной мозг, подчелюстные слюнные железы. Метод является дополнительным и применяется в диагностически сложных случаях [1, 2, 9, 10, 11, 26, 27].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

  Комментарии: *Лабораторные исследования материала от больных бешенством проводят учреждения, имеющие лицензию на работу с микроорганизмами I-II групп патогенности. Исследование подтверждает диагноз бешенства с первых дней болезни, это наиболее быстрый и точный метод лабораторной диагностики бешенства. При выполнении РИФ постмортально получают 99—100 % совпадения с биопробой. [1, 2, 9, 10, 11, 26, 27].*

- **Рекомендуется** для постмортальной диагностики использование гистологического метода — микроскопическое выявление морфологических структур возбудителя в виде телец Бабеша-Негри при оценке цитологической картины и морфологии клеток в очаге воспаления (мазки-отпечатки головного мозга) при окраске препаратов по одному из методов (по Селлерсу, Муромцеву, Манну, Ленцу и др.). Метод является основным [1, 2, 9, 10, 11, 26, 27].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: *Положительным результатом считают наличие телец Бабеша-Негри — четко очерченных овальных или продолговатых гранулированных образований рубиново-красного цвета с базофильной внутренней структурой, расположенных в цитоплазме нейронов или в околоклеточном пространстве. На исследование берут тот же материал, что и на РИФ. Относится к экспресс-методам, ответ может быть получен через 1-2 часа после доставки материала. Метод специфичен для бешенства, но менее чувствителен, чем РИФ и РНИФ. В ткани мозга собак тельца находят в 90-95% случаев, а у людей, умерших от бешенства - в 70%. Отсутствие телец Бабеша-Негри не исключает диагноза бешенства.*

- **Рекомендуется** определение специфических антител к вирусу бешенства в сыворотке и спиномозговой жидкости у пациентов с подозрением на бешенство с помощью серологических методов исследования: посредством РН, РСК и РИФ, радиоиммунного и иммуноферментного анализа. Метод является дополнительным и применяется в случаях отсутствия вакцинопрофилактики до начала клиники [1, 2, 9, 10, 11, 26, 27].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

  Комментарий: *определение специфических антител в реакции нейтрализации (РН) возможно после 7-10-го Дня болезни. Однако, данный метод чаще применяется с дифференциально-диагностической целью, поскольку срок жизни больного при развитии клиники бешенства ограничен. У невакцинированных больных диагноз бешенства подтверждает четырёхкратное нарастание титра антител при исследовании парных сывороток. У вакцинированных больных при постановке диагноза опираются на абсолютный уровень нейтрализующих антител в сыворотке, а также на присутствие этих антител в СМЖ. После проведения постэкспозиционной профилактики нейтрализующие антитела в СМЖ обычно отсутствуют либо их титр низок (менее 1:64), в то время как при бешенстве титр нейтрализующих антител в СМЖ колеблется от 1:200 До 1:160 000.*

- **Рекомендуется** постмортальное проведение молекулярно-генетического исследований без накопления возбудителя (качественный тест) с выявлением РНК Neuroryctes rabid в исследуемом материале (биоптат мозга). Метод является дополнительным и применяется в диагностически сложных случаях [1, 2, 3, 8, 9,

10, 11, 26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

- **Рекомендуется** использование биологического и культурального методов — путём заражения исследуемым материалом (слюна больных людей и животных, ткань мозга, слюнных желез от трупов) лабораторных животных (сосунки белых мышей, сирийские хомячки) или индикаторных клеток. Метод является дополнительным и проводится при получении отрицательных результатов предыдущими методами и в сомнительных случаях. [1, 2, 3, 8, 9, 10, 11, 26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарий: *выделение культуры является наиболее достоверным подтверждением диагноза бешенства. Положительный ответ может быть получен только через 25-30 Дней. Наличие рабического вируса у зараженных и погибших мышей подтверждают с помощью прямой реакции иммунофлуоресценции или обнаружения телец Бабеша-Негри. Идентификацию обнаруженного вируса бешенства проводят также с помощью реакции нейтрализации на белых мышах.*

Положительный ответ, полученный каким-либо одним из специфических методов методом, аннулирует отрицательные результаты всех других тестов. Тест-системы, используемые для лабораторной диагностики бешенства, должны быть разрешены к применению в установленном порядке[2].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** пациентам с менингеальными симптомами выполнение люмбальной пункции (спинномозговая пункция) с исследованием спинномозговой жидкости (СМЖ) для диагностики менингита [1, 2, 9, 10, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарий: *определяется повышение ликворного давления, в СМЖ*

[2] Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней". XXII. Профилактика бешенства.

отмечают лимфоцитарный плеоцитоз, умеренное повышение содержания белка.

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-хирурга пациентам при наличии повреждений, множественных рваных ран для хирургической обработки ран [1, 2, 9, 10, 11,22].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-невролога пациентам при наличии неврологической симптоматики и отсутствии данных эпидемиологического анамнеза с дифференциально-диагностической целью при клинико-лабораторных симптомах энцефалита иной природы [1, 2, 9, 10, 11, 22, 23].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)
- **Рекомендуется** прием (консультация, осмотр) врача-психиатра пациентам при наличии психомоторного возбуждения и отсутствии данных эпидемиологического анамнеза с дифференциально диагностической целью при клинических признаках поражения центральной нервной системы иной природы [1, 2, 9, 10, 11, 22].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

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

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Этиотропная (противовирусная) терапия

- **Не рекомендуется** применение противовирусных препаратов системного действия, пациентам с бешенством ввиду отсутствия убедительной доказательной базы их эффективности [1, 2, 9, 10, 11, 28].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *В 2005 году после первого опыта успешного лечения пациента с клиникой гидрофобии предложен экспериментальный курс лечения острой инфекции бешенства у человека - Милуокский протокол (англ. Milwaukee protocol). Метод подразумевает погружение больного в состояние искусственной комы, Для глубокого торможения функций ЦНС, и введение комбинации противовирусных препаратов системного действия. [28]. Методика лечения по протоколу была применена у 38 больных по всему миру, но выжили только 6 человек, источниками инфекции для которых явились летучие мыши. Милуокский протокол не является общепризнанным.*

3.1.2 Патогенетическая и симптоматическая терапия

- **Рекомендуется** проведение инфузионной терапии пациентам при отсутствии возможности самостоятельного глотания жидкости и повышенном потоотделении в связи с гипертермией для купирования синдрома дегидратации [1, 2, 9, 10, 11].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарии: *объем определяется степенью дегидратации. Используются электролиты в объемах, необходимых и достаточных для поддержания ОЦК на нормальном физиологическом уровне. Применяют растворы типа Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид** (Potassium chloride + Sodium acetate + Sodium chloride)*
- **Рекомендуется** установка назогастрального зонда при отсутствии возможности самостоятельного глотания жидкости для питания больного [1, 2, 9, 10, 11].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарии: *используются неспециализированные стандартные смеси для энтерального питания и восстановления водно-электролитного баланса, а также пероральные солевые составы для регидратации в дозировках, соответствующих физиологическим потребностям больного.*
- **Рекомендуется** назначение седативных (N05B) и общеанестезирующих средств (N01A) для снятия судорожного синдрома, устранения возбуждения и введения больного в медикаментозный сон (диазепам** (Diazepamum), пропофол** (Propofol) для обеспечения седативного эффекта, пациентам, получающим интенсивную терапию и которым проводится искусственная вентиляция легких

(ИВЛ)) [1, 2, 9, 10, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *назначаются для введения больного в медикаментозный сон (из соображений гуманности) и (или) купирования приступов возбуждения.*

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 разработана

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

5.1 Рекомендации по выявлению больных бешенством, лиц с подозрением на это заболевание[3]

Выявление больных бешенством проводится специалистами лечебно-профилактических учреждений при оказании всех видов медицинской помощи в случае обращении населения за медицинской помощью по поводу нападения и укуса животными или ослюнения поврежденных кожных покровов или наружных слизистых оболочек [1, 2].

- **Рекомендовано** направлять лиц, подвергшихся риску заражения, на прием (осмотр, консультацию) врача-травматолога-ортопеда или прием (осмотр, консультацию) врача-хирурга, который определяет объем оказания медицинской помощи и лечения, включая постэкспозиционную профилактику [1,2].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)
- Медицинским работникам, выявившим лиц, подозрительных на инфицирование

[3] Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней". XXII. Профилактика бешенства.

вирусом бешенства, **рекомендовано** собрать эпидемиологический анамнез, установить (с указанием места и времени) все сведения о животном, напавшем на человека и незамедлительно сообщить эти сведения в органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор и ветеринарный надзор [1,2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

5.2 Мероприятия, рекомендованные в отношении больных или подозрительных на заболевание бешенством. Постэкпозиционная профилактика бешенства у людей[4]

При обращении человека по поводу нападения и укуса или ослюнения животным медицинскому работнику следует немедленно начать оказание антирабической помощи. Медицинский работник должен проинформировать пострадавшего о необходимости прохождения профилактических прививок и возможных последствиях при нарушении курса прививок

- Пациентам с риском заражения бешенством **рекомендована** антирабическая помощь, которая включает: местную обработку ран, царапин, ссадин, мест ослюнений и последующего введения вакцины для профилактики бешенства**. При наличии показаний (опасная локализация и глубина повреждений, нанесение повреждений дикими и сельскохозяйственными животными) проводится комбинированный курс лечения: иммуноглобулин антирабический** с целью пассивной иммунизации и вакциной для профилактики бешенства** в соответствии с инструкциями по применению антирабических препаратов [1,2].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарии: *Специфическое антирабическое лечение (постэкпозиционную профилактику) пострадавших от укусов подозрительных на бешенство животных лиц начинают до получения результатов лабораторных исследований животных.*

  При тяжёлых множественных укусах опасной локализации наряду с вакциной

[4] Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней". XXII. Профилактика бешенства.

*вводят гетерологичный иммуноглобулин антирабический лошадиный или гомологичный (человеческий) иммуноглобулин антирабический** , нейтрализующий вирус бешенства.*

- **Рекомендовано** пациентам с риском заражения бешенством немедленное (как можно раньше после укуса или повреждения) проведение местной обработки ран (укусов, царапин, ссадин) и мест ослюнений [1,2].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарии: *необходимо проводить обильное промывание в течение нескольких минут (до 15 минут) раневой поверхности водой с мылом или другим моющим средством (детергентом). В случае отсутствия мыла или детергента, место повреждения промывать струей воды. После этого края раны обработать 70% этанолом** или йод+ [Калия йодид+Этанол].*

- **Не рекомендуется** у пациентов с риском заражением бешенством, наложение швов на раны, ввиду риска возрастания скорости периневрального распространения вируса бешенства [1,2].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарии: *Наложение швов показано исключительно в следующих случаях: при обширных ранах (несколько наводящих кожных швов после предварительной обработки раны); по косметическим показаниям (наложение кожных швов на раны лица); прошивание кровоточащих сосудов в целях остановки наружного кровотечения. Перед наложением швов следует введение иммуноглобулина антирабического**, при наличии показаний к его применению. После местной обработки ран (повреждений) немедленно начинают лечебно-профилактическую иммунизацию.*

- Лечебно-профилактическую иммунизацию **рекомендовано** проводить всем лицам, подвергшимся риску заражения бешенством. При проведении комбинированного лечения сначала рекомендуется введение АИГ** и, не более чем через 30 мин, после него введение вакцины для профилактики бешенства**. Гетерологичный иммуноглобулин антирабический лошадиный назначается в дозе 40 МЕ на 1 кг массы тела. Объем вводимого гетерологичного иммуноглобулина антирабического лошадиного не должен превышать 20 мл. Гомологичный (человеческий) иммуноглобулин антирабический** назначается в дозе 20 МЕ на 1

кг массы тела. Как можно большую часть рекомендованной дозы АИГ** следует инфильтрировать в ткани вокруг раны и в глубине раны. Неиспользованная часть дозы препарата вводится глубоко внутримышечно в место, отличное от введения вакцины для профилактики бешенства**[1, 2, 10, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *Иммуноглобулин антирабический** назначают как можно раньше после контакта с бешеным животным или животным с подозрением на заболевание бешенством, диким или неизвестным животным. Перед введением гетерологичного иммуноглобулина антирабического лошадиного необходимо проверить индивидуальную чувствительность пациента к белкам лошади. Гетерологичный иммуноглобулин антирабический лошадиный вводят не позднее 3 суток после укуса. Перед введением гомологичного (человеческого) иммуноглобулина антирабического** индивидуальная чувствительность не проверяется. Гомологичный иммуноглобулин антирабический** вводят не позднее 7 суток после укуса.*

- **Рекомендовано** пациентам с риском заражения бешенством введение вакцины для профилактики бешенства** внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча, детям до 5 лет - в верхнюю часть переднебоковой поверхности бедра. Содержимое ампулы с вакциной растворяют в 1 мл воды для инъекций в течение не более 5 мин, хранение растворенной вакцины более 5 мин не допускается [1, 2, 10, 11].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

  Комментарии: *Введение вакцины в ягодичную область не допускается. Вакцинированный должен находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин после введения вакцины. В случае развития неврологических симптомов после введения пациента необходимо срочно госпитализировать, назначают симптоматическую терапию, антигистаминные средства для системного применения. Места для проведения прививок должны быть оснащены средствами противошоковой терапии. После курса иммунотерапии выдается справка с указанием типа и серии препаратов, курса прививок, поствакцинальных реакций.*

Наиболее целесообразная схема лечебно-профилактических прививок вакциной для профилактики бешенства** и иммуноглобулином антирабическим** представлена в таблице **Приложения А3.**

- **Рекомендовано** пациентам с риском заражения бешенством при положительном результате лабораторной диагностики животного, обследованного на бешенство, начатый курс специфического антирабического лечения продолжать до завершения, при отрицательном результате - курс вакцинации прекращается [1,2, 10].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)
- **Рекомендовано** пациентам с риском заражения бешенством при наличии у животного подозрительных на бешенство клинических проявлений продолжить курс антирабического лечения, несмотря на отрицательный результат лабораторной диагностики [1,2, 10].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)
- **Рекомендовано** пациентам с риском заражения бешенством прекратить курс антирабического лечения в случае, если животное, находившееся под наблюдением, не заболело (не погибло) в течение 10 дней с момента нанесения повреждений (ослюнений) человеку [1,2, 10].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)
- **Рекомендовано** проводить определение иммунного статуса прививающихся в случаях различных нарушений курса вакцины для профилактики бешенства** (несоблюдение сроков вакцинации, нарушения последовательности введения препарата и пр.) с целью дальнейшей корректировки проводимого специфического лечения [1,2,10].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)
- **Рекомендовано** профилактическую вакцинацию проводить по схеме: первичная иммунизация - по 1 мл вакцины для профилактики бешенства** 3 инъекции в 0-ой, 7-ой и 30-ый день; первая ревакцинация через 1 год - однократно 1 мл, последующие ревакцинации каждые 3 года - однократно 1 мл [1,2, 10].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности

доказательств-5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Рекомендации по санитарно-противоэпидемическим (профилактическим) мероприятиям при регистрации случаев бешенства или подозрения на них среди людей[5]

Животное, с которым связан подозрительный на заболевание бешенством человека случай, подлежит изоляции на 10 суток или умерщвлению (в случае агрессивного поведения). Материал от погибшего животного должен быть доставлен в специализированную лабораторию специалистами ветеринарной службы

В целях выявления лиц, подвергшихся риску заражения, проводятся подворные (поквартирные) обходы с участием медицинских работников и сотрудников ветеринарных учреждений

Выявленные лица, подвергшиеся рискузаражения направляются на прием (консультация, осмотр) врача-хирурга, который определяет объем оказания медицинской помощи и лечения, включая постэкспозиционную профилактику

Персонал, обслуживающий больного бешенством работать в одежде медицинской защитной (халат медицинский, очки, маска медицинская и перчатки медицинские), особенно при проведении таких процедур, как интубация трахеи, аспирация жидкостей, а также других процедур, связанных с контактом со слюной больного

Инструменты после использования для оказания помощи больному бешенством подвергаются обычным режимам дезинфекции. Тела людей, умерших от бешенства, представляют низкий риск распространения инфекции. Раннее захоронение тела умершего от бешенства или его кремация предпочтительны [1,2].

Перечень показаний к госпитализации пострадавших от укусов, оцарапывания и ослюнения животными и больных гидрофобией: [1]:

хирургические показания (множественные рваные раны, укусы в лицо, шею, кисти и пальцы рук);

- инфицированные укушенные раны (кроме кисти);
- инфицированные укушенные раны кисти;

[5] Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней". XXII. Профилактика бешенства.

- отягощённый аллергологический анамнез, лица с необычными
- поствакцинальными реакциями и осложнениями на антирабические препараты и повторно прививаемые;
- отягощённый неврологический анамнез;
- отягощённый психоневрологический анамнез;
- беременные женщины, пострадавшие от укусов животными;
- новорождённые, пострадавшие от укусов животными;
- больные гидрофобией и пострадавшие от укусов инфицированными животными.

Режим определяется показанием к госпитализации. Заболевшие гидрофобией подлежат госпитализации в инфекционный стационар в ОРИТ.

Персональная ответственность за интерпретацию и использование настоящих рекомендаций лежит на лечащем враче.

Медицинская помощь оказывается в форме:

- экстренной медицинской помощи;
- неотложной 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 бешенством или подозрением на это заболевание может оказываться в следующих условиях:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь пациентам оказывается в амбулаторных условиях на этапах выявления случаев подозрительных на инфицирование вирусом бешенства и этапах проведения лечебно-профилактической иммунизации.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь в амбулаторных условиях на этапах выявления случаев подозрительных на инфицирование вирусом бешенства

осуществляется во всех лечебно-профилактических учреждениях, независимо от организационно-правовой формы собственности и ведомственной принадлежности.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-терапевтом участковым, врачом общей практики (семейным врачом), врачом-травматологом-ортопедом или врачом-хирургом в амбулаторных условиях на этапах выявления случаев подозрительных на инфицирование вирусом бешенства и этапах проведения лечебно-профилактической иммунизации.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-инфекционистом, врачом-травматологом-ортопедом или врачом-хирургом медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам в амбулаторных условиях, на этапе выявления больного.

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.

Лечение пациентов осуществляется только в условиях стационара по направлению врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача- инфекциониста, врача-травматолога-ортопеда или врача-хирурга, других медицинских работников, выявивших больных с подозрением на бешенство.

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

7.1 Локализация повреждений

Опасной локализацией повреждений считаются любые ослюнения слизистых оболочек, укусы головы, лица, шеи, кисти, пальцев рук и ног, гениталий, так как в этом случае укорачивается путь вируса к нейронам центральной нервной системы, что ведет к сокращению инкубационного периода заболевания. Во всех этих случаях проводится усиленный режим антирабической профилактики, предусматривающий немедленное введение иммуноглобулина антирабического** и, спустя 30 мин, вакцины для профилактики бешенства**.

Введение АИГ**+вакцина для профилактики бешенства**. проводится также при одиночных или множественных глубоких рваных ранах, нанесенных домашними или сельскохозяйственными животными, а также при любом ослюнении и

повреждении, нанесенным дикими плотоядными животными, летучими мышами и грызунами [1-2].

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества	**Оценка выполнения (да/нет)**
Выполнен общий (клинический) анализ крови расширенный (с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарной формулы), исследованием уровня тромбоцитов, оценкой гематокрита); общий (клинический) анализ мочи; основного состояния и газов крови, исследование уровня калия, натрия, хлоридов крови; анализ крови биохимический общетерапевтический: исследование уровня ГГТП, мочевины, креатинина, определение активности ЛДГ ; исследование соотношения белковых фракций методом электрофореза; ПТИ.	Да/нет
Выполнено определение антигенов вируса бешенства при помощи РИФ или РНИФ с использованием антител, меченных флюорохромом в исследуемом материале: прижизненный тест - отпечатки роговицы, биоптат кожи затылка; постмортальный тест - мазки-отпечатки различных отделов головного мозга	Да/нет
Выполнено гистологическое исследование — микроскопическое выявление морфологических структур возбудителя в виде телец Бабеша- Негри в мазках-отпечатках головного мозга	Да/нет
Выполнено молекулярно-генетическое исследование без накопления возбудителя (качественный тест) с выявлением РНК *Neuroryctes rabid* в исследуемом материале	Да/нет

Выполнено определение вируса бешенства с помощью биологического или культурального методов путём заражения исследуемым материалом (слюна больных людей и животных, ткань мозга, слюнных желез от трупов) лабораторных животных (сосунки белых мышей, сирийские хомячки) или индикаторных клеток культуры ткани	Да/нет
Выполнено проведение спинномозговой пункции с исследованием спинномозговой жидкости	Да/нет
Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-хирурга/врача-невролога/врача-психиатра при наличии показаний	Да/нет
Выполнено проведение инфузионной терапии	Да/нет
Выполнено назначение седативных (N05B) и общеанестезирующих средств (N01A)	Да/нет

Список литературы

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. -1061 С. (Серия "Национальные руководства"). - DOI: 10.33029/97046122-8-INB-2021-1-1104. - ISBN 978-5-9704-6122-8.

2. Абрамова Е.Г., Никифоров А.К., Мовсесянц А.А., Жулидов И.М. Бешенство и антирабические иммунобиологические препараты: от прививки Пастера к современным биотехнологиям. Ж. микробиол., 2019, № 5, С. 83-94

3. Макаров В. В., Барсуков О. Ю., Барсуков Ю. И., Лохмачёва С. В. Лиссавирусы (краткий обзор литературы) Актуальные вопросы ветеринарной биологии 2023, № 4 (60), с. 38-42

4. Walker, P.J.; Freitas-Astúa, J.; Bejerman, N.; Blasdell, K.R.; Breyta, R.; Dietzgen, R.G.; Fooks, A.R.; Kondo, H.; Kurath, G.; Kuzmin, I.V.; et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Rhabdoviridae 2022. J. Gen. Virol. 2022, 103, 001689.

5. World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies: third report. Geneva: World Health Organization 2018. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-TRS-1012 (Accessed on: 20/08/2025)

6. Lippi G, Cervellin G. Updates on Rabies virus disease: is evolution toward “Zombie virus” a tangible threat? Acta Biomed 2021;92:e2021045. https://doi.org/10.23750/abm.v92i1.9153.

7. Макаров В. В. Бешенство: естественная история на рубеже столетий / В. В. Макаров, А.М. Гулюкин, М. И. Гулюкин. М.: ЗооВетКнига, 2015. 121 с.

8. Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Пакскина Н.Д., Писцов М.Н., Рубцов В.В., Суровяткин А.В., Петров А.А., Казанцев А.В., Бережной А.М., Зверев А.Ю., Маношкин А.В., Кротков В.Т., Кутаев Д.А., Максимов В.А., Кузнецов С.Л., Вахнов Е.Ю., Тимофеев М.А., Мовсесянц А.А. и др. Эпидемиологическая обстановка и вопросы идентификации вируса бешенства среди людей на территории Российской Федерации в период 2002-2015 гг. Проблемы особо опасных инфекций. 2017; 3: 27-32.

9. Макаров В. В. Новые особо опасные инфекции, ассоциированные с рукокрылыми / В. В. Макаров, Д. А. Лозовой. Владимир: РУДН, ФГБУ ВНИИЗЖ; 2016. 160 с.

10. Никифоров В.В., Авдеева М.Г. Бешенство. Актуальные вопросы. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017. 22 (6): 295-305.

11. Rabies. Scientific Basis of the Disease and Its Management. 4th Edition – May 5, 2020. Eds: A. Fooks, A. Jackson.

12. ВОЗ. Информационный бюллетень. Бешенство. От 24.06.24 [Электронный ресурс]. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/rabies Дата обращения 31.08.25

13. Зайкова О. Н., Лосич М. А., Русакова Е. В. и др. Динамика и тенденции заболеваемости бешенством в Российской Федерации и некоторых сопредельных регионах Евразии в 2013–2021 годы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(1): 4-12. https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-1-4-12

14. Полещук Е.М., Савкина Е.С., Сидоров Г.Н. Особенности эпидемической и эпизоотической ситуации по бешенству в Российской Федерации в 2023 г. в сравнении с многолетними данными. Проблемы особо опасных инфекций. 2025; 1:65–73. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-1-65-73

15. Rabies status: assessment by country. CDC. [Электронный ресурс]. URL: https://www.cdc.gov/rabies/country-risk/index.html (дата обращения 25.06.2024).

16. Логвин Ф.В., Черниговец Л.Ф., Ипатова О.И., Григорян А.З., Аухимович С.Т., Мирошниченко Е.В. Экономическая значимость бешенства в современных условиях. В кн.: Микробиологические аспекты диагностики и вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний. Сборник науч.-практ. Работ XIII Всерос. науч.-практ. онлайн-конференции. Ростов-на-Дону:Ростовский гос. мед. ун-т; 2023. С. 41–45.

17. Fehlner-Gardiner C., Gongal G., Tenzin T., Sabeta C., De Benedictis, P., Rocha S.M., Vargas A.; Cediel-Becerra N., Gomez, L.C., Maki, J., et al. Rabies in Cats-An Emerging Public Health Issue. Viruses 2024, 16, 1635. doi: 10.3390/v16101635 [Электронный ресурс]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11512395/ (дата обращения 25.08.2025).

18. Maier T, Schwarting A, Mauer D, Ross RS, Martens A, Kliem V, et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. Clin Infect Dis. 2010;50(8):1112-1119. https://doi. org/10.1086/651267

19. Tora NM, Basavaraju SV, Feldman KA, Paddock CD, Orciari L, Gitterman S, et al. Raccoon rabies virus variant transmission through solid organ transplantation. JAMA. 2013;310(4):398407. https://doi.org/10.1001/jama.2013.7986 PMID: 23917290

20. Human rabies prevention - United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices / S.E. Manning [et al]. MMwR. 2008; 57 (RR- 3): 1-28.

21. Kan V.L., Joyce P., Benator D., Agnes K., Gill J., Irmler M. et al. Risk assessment for healthcare workers after a sentinel case of rabies and review of the literature. Clin. Infect. Dis. 2015; 60(3): 341-8.

22. Rabies encephalomyelitis: clinical, neuroradiological, and pathological findings in 4 transplant recipients / E.C. Burton [et al] // Arch. Neurol., 2005; 62: 873-82.

23. Мовсесянц А.А. Бешенство: особенности современной эпизоотической и эпидемиологической ситуации в России. Эпидемиология и вакцинопрофилактика.-2011; 5; 4-5.

24. Гербенгаген А.В. Бешенство, актуальные аспекты для оториноларинголога. Российская оториноляринголоия. 2012; 5: 161-3.

25. Wertheim H.F.L., Nguyen T.Q., Nguyen K.A.T., de Jong M.D., Taylor W.R.J., Le T.V. et al. Furious rabies after an atypical exposure. PLoS Med. 2009; 6(3): e1000044. doi:10.1371/journal.pmed.1000044

26. Борисевич С.В., Писцов М.Н., Рубцов В.В., Кутаев Д.А., Суровяткин А.В., Бережной А.М., Петров А.А., Казанцев А.В., Зверев А.Ю., Маношкин А.В., Кротков В.Т., Сахаров Р.В., Чухраля О.В., Хмуренко С.Н., Савенко С.В., Поярков А.Ю. Лабораторная диагностика бешенства. Современное состояние и направление развития. Проблемы особо опасных инфекций. 2021; 2:6–15. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-6-15

27. M. A. Ashwini1, Amrita Pattanaik1,2 & Reeta S. Mani. Recent updates on laboratory diagnosis of rabies. Indian J med res, 2024.- p. 48-61

28. Старков Ф.И., Шалин В.В., Миронов В.С., Миронов А.В. Милуокский протокол — от идеи до реализации. Медицинский вестник Юга России. 2023;14(3):59-65. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-59-65

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Горелов Александр Васильевич**, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГ МС У им. А.И. Евдокимова Минздрава России заместитель директора по научной работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; Председатель правления Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского;
2. **Авдеева М.Г.** д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиопульмонологии в Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
3. **Никифоров В.В.** д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
4. **Новак Ксения Егоровна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
3. **Усенко Денис Валерьевич**, д.м.н., руководитель образовательного центра, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзор; Член правления Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского;
4. **Чуланов Владимир Петрович**, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке и инновационному развитию ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России, профессор кафедры инфекционных болезней ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главный внештатный специалист Минздрава России по инфекционным болезням;

5. **Эсауленко Елена Владимировна** д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Все члены рабочей группы являются членами Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-инфекционист;
2. Врач-терапевт;
3. Врач общей практики (семейный врач);
4. Врач-хирург;
5. Врач-травматолог-ортопед;
6. 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, 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 17 сентября 1998г. №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний».
5. Федеральный закон Российской Федерации от 29 ноября 2010г. №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».
6. Федеральный закон от 21 ноября 2011г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
7. Приказ Минздравсоцразвития России от 9 августа 2005г. №494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».
8. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
9. Приказ Минздравсоцразвития России от 31 января 2012г. № 69н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях».
10. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 № 205н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников»
11. Приказ Минздрава России от 07 октября 2015г. №700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование».
12. Приказ Минздрава России от 17 декабря 2015г. № 1024н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».
13. Приказ Минздрава России от 10 мая 2017г. №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
14. Федеральный закон 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» Дата актуализации: 01.01.2021
15. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней". XXII.

Профилактика бешенства.

16. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 1 февраля 2012 г. N 13 г. Москва "Об усилении мероприятий, направленных на профилактику бешенства в Российской Федерации" / "РГ" - Федеральный выпуск №5737, 23 марта 2012 г. Вступило в силу 3 апреля 2012 г. Зарегистрировано в Минюсте РФ 15 марта 2012 г
17. Приказ Минсельхоз России № 585 «О внесении изменений в Ветеринарные правила осуществления профилактических диагностических, ограничительных и иных мероприятий, установления и отмены карантина и иных ограничений, направленных на ограничение распространения и ликвидации очагов бешенства, утвержденных Приказом Минсельхоза России № 705 от 25 ноября 2020 года» утвержденный 24 августа 2021 года
18. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003г №330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации».
19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 июня 2013 г. №395н «Об утверждении норм лечебного питания».
20. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 сентября 2020г. № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием».

Схема лечебно-профилактической вакцинотерапии для профилактики бешенства вакциной для профилактики бешенства и иммуноглобулином антирабическим** (АИГ**)**

Категория повреждени	Характер контакта	Данные о животном	Лечение
1	Нет повреждений кожных покровов, нет ослюнений кожных покровов, нет ослюнений слизистых оболочек.	Больное бешенством	Не назначается
2	Ослюнения неповрежденных кожных покровов, ссадины, царапины, поверхностные укусы туловища, верхних и нижних конечностей (кроме головы, лица, шеи, кисти, пальцев рук и ног), нанесенные домашними н сельскохозяйственными животными.	Если в течение 10 суток наблюдения за животным оно остается здоровым, то лечение прекращают (т.е. после 3-ей инъекции). Если лабораторно доказано отсутствие бешенства у животного, то лечение прекращают с момента установления отсутствия бешенства. Во всех других случаях, когда невозможно 10-ти дневное наблюдение за животным (убито, погибло, убежало и	Назначать немедленно лечение: вакцина для профилактики бешенства** по 1,0 мл в 0, 3, 7, 14, 30, 90 день

3	Любые ослюнения слизистых оболочек, любые укусы головы, лица, шеи, кисти, пальцев рук и ног, гениталий; одиночные или множественные глубокие рваные раны, нанесенные домашними или сельскохозяйст-венными животными. Любые ослюнения и повреждения, нанесенные дикими плотоядными животными, летучими мышами и грызунами.	Если имеется возможность наблюдения за животным и оно в течение 10 суток остается здоровым, то лечение прекращают (т.е. после третьей инъекции). Если лабораторно доказано отсутствие бешенства у животного, то лечение прекращают с момента установления отсутствия бешенства. Во всех остальных случаях, когда невозможно наблюдение наблюдение за животным, лечение продолжить по указанной схеме.	Начать немедленно комбинированное лечение иммуноглобулином антирабическим**: АИГ** в 0 день и вакциной для профилактики бешенства** по 1,0 мл в 0, 3, 7, 14, 30 и 90 день

Примечания к Схеме лечебно-профилактических прививок вакциной для профилактики бешенства** и иммуноглобулином антирабическим** (АИГ**):

1. Дозы и схемы лечебно-профилактической иммунизации одинаковы для детей и взрослых.
2. Курс лечебно-профилактической иммунизации назначают независимо от срока обращения пострадавшего за антирабической помощью, даже через несколько месяцев после контакта с больным бешенством животным, подозрительным на заболевание бешенством животным, диким или неизвестным животным.
3. Для лиц, получивших ранее полный курс лечебно-профилактических или профилактических прививок, с окончания которого прошло не более 1 года, назначают три инъекции вакцины для профилактики бешенства** по 1,0 мл в 0, 3, 7 день; если прошел год и более или был проведен неполный курс иммунизации, то прививки проводят в соответствии с приведенной «Схемой лечебно-профилактических прививок вакциной для профилактики бешенства** и иммуноглобулином антирабическим** (АИГ**)».
4. После курса лечебно-профилактической или профилактической иммунизации привитому выдается справка (сертификат о профилактических прививках) с указанием типа и серий препаратов, курса прививок и наличия поствакцинальных реакций.
5. Прививаемый должен знать: ему запрещается употребление каких-либо спиртных напитков в течение всего курса прививок и 6-ти месяцев после его окончания. Следует также избегать переутомления, переохлаждения, перегревания в течение всего курса прививок.
6. Глюкокортикоиды и иммунодепрессанты могут привести к неэффективности вакцинотерапии. Поэтому в случаях проведения вакцинации на фоне приема глюкокортикоидов и иммунодепрессантов определение титра вируснейтрализующих антител является обязательным. При отсутствии вируснейтрализующих антител

проводится дополнительный курс введения вакцины для профилактики бешенства** по схеме 0, 7 и 30 дней.

Дифференциальная диагностика [1-2, 9]

Дифференцировать клинику бешенства необходимо от столбняка, энцефалита, истероневроза (лиссофобия), отравления атропином** и стрихнином, приступов белой горячки

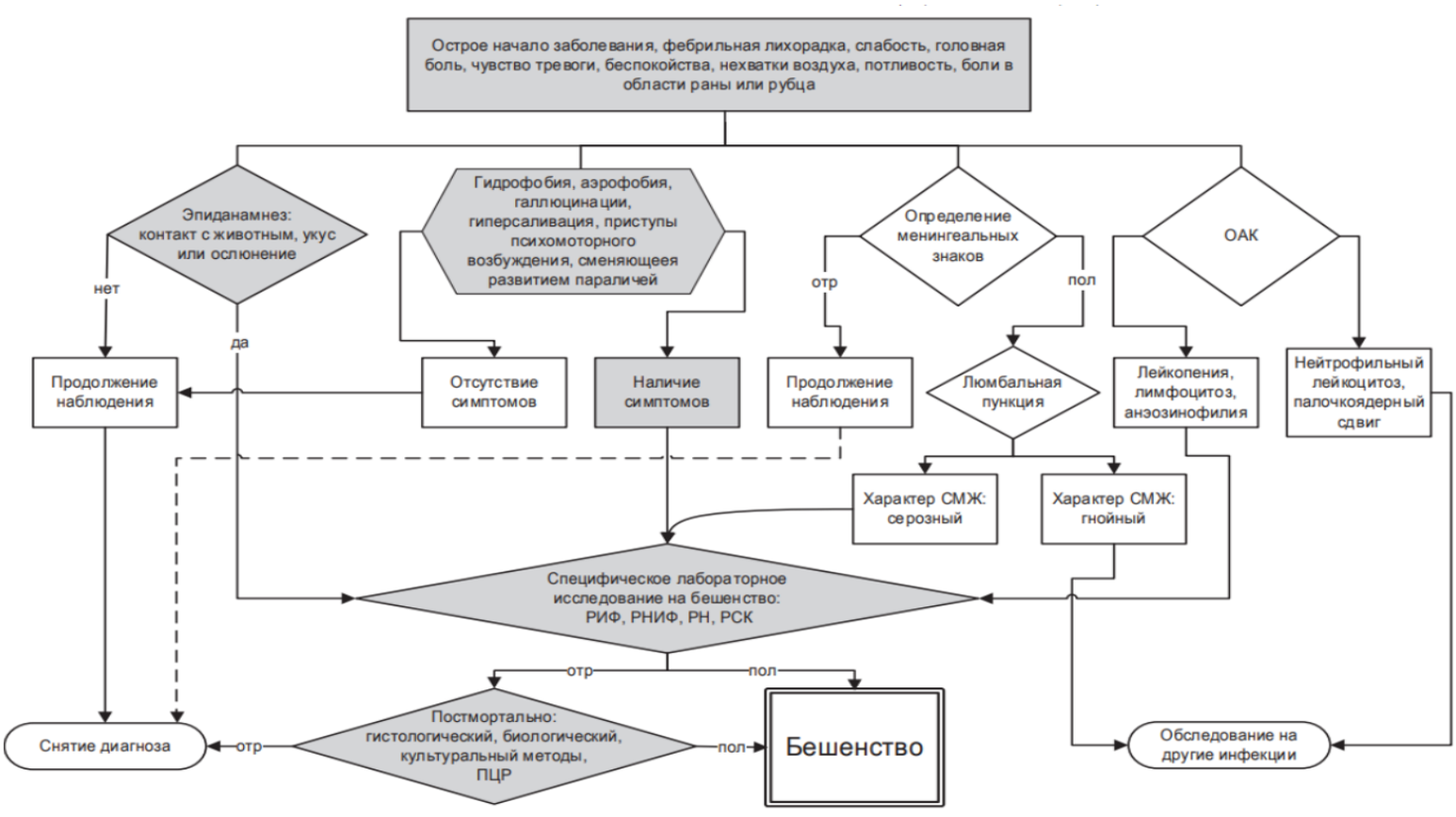
Дифференциальный диагноз бешенства

Признаки	**Бешенство**	**Отравление атропином****	**Столбняк**	**Лиссофобия**
Инкубационный период	от 7 сут до 1 года и более (30-90 сут в среднем)	2-4 ч	1-30 сут	нет
Эпиданамнез	укус или ослюнение животным	прием препаратов атропина**	колотые раны, загрязненные почвой	осложненный психоневроло-гический анамнез
Начало болезни	постепенное	острое	острое/подострое	острое
Лихорадка	характерна	не характерна	характерна	не характерна
Потливость	есть	есть	есть	нет
Головная боль	есть	есть	нет	есть
Слюнотечение	выражено; в ста-дии параличей - сухость во рту	сухость во рту и глотке	есть	нет
Изменения психики	постоянны	есть	нет	есть
Общая возбудимость	есть	есть	есть	есть
Расстройство речи и глотания	есть	есть	есть	нет
Мидриаз	есть	есть	нет	нет
Психомоторное возбуждение	есть	есть	нет	нет
Галлюцинации	есть	есть	нет	нет
Судороги	есть	есть	есть, на фоне мышечного гипертонуса	нет
Расслабление мышц после судорог	есть	есть	нет	нет судорог
Тризм	провоцируется водой	нет	есть, ранний признак	нет
Судороги мышц глотки	периодические	нет	постоянные	нет
Потеря сознания	есть	есть	есть (перед смертью)	нет
Гидрофобия	типична	нет	нет	нет

Параличи, парезы	в поздней стадии	нет	нет	нет
Неуклонное прогрессирование заболевания	да	нет	нет	нет
ОАК	лейкопения или лимфоцитарный лейкоцитоз, анэозинофилия	нет характерных изменений	нет характерных изменений	нет характерных изменений
СМЖ	лимфоцитарный плеоцитоз, незначительное увеличение белка	не изменена	не изменена	не изменена

Комментарии. *Столбняк характеризуется тетаническими судорогами, тризмом, «сардонической улыбкой», отсутствием нарушений сознания и нормальной психикой больных. Судороги не провоцируются видом воды, больной может пить воду. В периодах между приступами сохраняется гипертонус мышц. При исследовании ликвора отсутствую воспалительные изменения. При энцефалитах другой инфекционной природы до развития паралитической фазы отсутствует стадия возбуждения, сочетающаяся с гидрофобией, аэрофобией и выраженной симпатикотонией. Картина ложного бешенства при истероневрозе отличается путаным анамнезом (часто укусившие животные здоровы), обилием субъективных жалоб, отсутствием объективных признаков (нет расстройств дыхания, тахикардии, расширения зрачков) и длительным течением. Отравления препаратами исключают на основании тщательно собранного анамнеза и отсутствия характерной цикличности болезни. Приступы белой горячки не сопровождаются ни водобоязнью, ни судорогами.*

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Бешенство - это тяжелое, смертельное для человека инфекционное заболевание, передающееся от больных бешенством домашних и диких животных при укусах или ослюнении. Заболевание вызывается вирусом бешенства - *Rabies virus.* Вирус бешенства поражает нервную систему, приводя к развитию специфического энцефалита (воспаление головного мозга) у животных и человека. В результате воспаления в центрах головного мозга, отвечающих за основные жизненные функции, происходят тяжелые нарушения, приводящие к гибели организма.

Вирус выделяется во внешнюю среду со слюной инфицированного животного. Человек заражается при укусе больным животным, или при ослюнении животным кожи и слизистых. Вирус проникает только через поврежденную кожу, в том числе через микротравмы. Контакт со слизистыми особенно опасен, так как внедрение вируса возможно через неповрежденные слизистые оболочки. От человека человеку при прямом контакте бешенство не передаётся.

Источником инфекции для человека являются животные, находящиеся в инкубационном периоде заболевания, или с клинической картиной бешенства. Появление вируса в слюне может обнаруживаться еще до развития у животных клинических проявлений заболевания. Основным хозяином бешенства в природе служат дикие животные, от которых заражаются домашние и сельскохозяйственные животные, увеличивая угрозу передачи заболевания человеку.

В РФ основным естественным резервуаром вируса бешенства во всех природных очагах остается рыжая лисица, хотя в качестве резервуара может выступать широкий круг диких плотоядных животных: енотовидные собаки, песцы, волки, шакалы, корсаки. В последние годы зарегистрированы случаи бешенства у барсуков, хорьков, куниц, бобров, лосей, рысей, диких кошек, серых крыс, домовых мышей. Выявлены случаи заболевания белки, хомяка, ондатры, нутрии, медведя. Доля домашних и сельскохозяйственных животных в качестве источника инфекции существенно ниже. Это может быть крупный рогатый скот, лошади, мелкий рогатый скот. Доминирующее положение в группе домашних животных по угрозе распространения бешенства занимают собаки и кошки. Наибольшую опасность представляют бездомные животные, риск инфицированности которых рабическим вирусом существенно выше.

В странах и регионах, где основным резервуаром бешенства являются летучие мыши (прежде всего США, Южная Америка), помимо укусов, которые могут оставаться

незамеченными из-за остроты и мелких размеров зубов, инфицирование может происходить аэрозольным механизмом при посещении пещер, заселенных колониями летучих мышей, в чьей популяции циркулирует рабический вирус.

Клинические признаки заболевания бешенством у животных появляются чаще через 3-8 недель после заражения. У собак и кошек клинически различают две формы болезни: буйную (агрессивную) и тихую (паралитическую). В начале заболевания отмечают изменения в поведении собак и кошек: животное капризно, настороженно, не выполняет команды. Собака возбуждена, часто разгрызает место укуса, её аппетит понижен или извращен, животное поедает несъедобные предметы, наблюдается обильное слюнотечение и рвота. Такое состояние длится 1-4 дня. Больные бешенством дикие животные (лисицы, волки и др.) теряют чувство осторожности и страха, приходят в населенные пункты и могут нападать на животных и людей. Во второй стадии болезни собака становится резко возбужденной, агрессивной, грызет землю и различные предметы, стремится убежать. Часто больные собаки неожиданно набрасываются на других животных или людей. В дальнейшем появляются конвульсивные припадки. При этом отмечаются высокая температура (до 41◦С), рвота, параличи отдельных групп мышц (глотки, гортани, конечностей), развивается косоглазие; нижняя челюсть отвисает, из пасти вытекает слюна; лай становится хриплым, заглушенным. Продолжительность этой стадии 2-3 дня. Последняя стадия (паралитическая) характеризуется резким истощением животного, прогрессирующими параличами задних конечностей, затем туловища, передних конечностей; животное погибает. Продолжительность третьей стадии 2-4 дня. Общая продолжительность клинических признаков при буйной форме болезни составляет 6-11 дней. Тихая форма бешенства у собак и кошек клинически характеризуется общей депрессией, без стадии возбуждения. Быстро наступают параличи мышц конечностей и туловища. Болезнь длится всего 2-4 дня, и животное погибает.

Инкубационный период бешенства у человека обычно длится 1-3 месяца, но может варьироваться от 1 недели до 1 года в зависимости от таких факторов, как место проникновения вируса бешенства и количество попавшего в рану вируса. В случае развития острого заболевания с повышения температуры и боли, а также необычных или необъяснимых ощущений покалывания, пощипывания или жжения (парестезия) в месте раны, чувства беспричинного беспокойства, страха, нарушения сна, необходимо немедленно обратиться за оказанием медицинской помощью.

В связи с тем, что эффективное лечение бешенства в случае появления клинических симптомов заболевания не разработано, основное значение имеют своевременно

проведенные мероприятия по предупреждению развития заболевания у лиц, подвергшихся риску инфицирования. Опасной локализацией повреждений считаются любые ослюнения слизистых оболочек, укусы головы, лица, шеи, кисти, пальцев рук и ног, гениталий, так как в этом случае укорачивается путь вируса к нейронам центральной нервной системы, что ведет к сокращению инкубационного периода заболевания и требует, помимо вакцины, введения иммуноглобулина антирабического **.

Человек, пострадавший от укуса, после контакта, который несет в себе опасность инфицирования бешенством, должен незамедлительно промыть рану и обратиться за оказанием медицинской помощи. Рекомендуемые процедуры по оказанию первой помощи включают в себя немедленное и тщательное промывание раны водой с мылом, моющим средством, обработка краев спиртовым раствором йод+[калия йодид+этанол] или другими веществами, убивающими вирус бешенства, в течение не менее 15 минут.

Мероприятия, предотвращающие попадание вируса в центральную нервную систему, которое неминуемо приводит к смерти, заключаются в следующем:

- обильное промывание и местная обработка раны как можно скорее после контакта;
- курс иммунизации эффективной вакциной для профилактики бешенства**;
- при наличии показаний введение иммуноглобулина антирабического**.

Эффективная медицинская помощь, оказанная вскоре после контакта, предполагающего риск инфицирования бешенством, предотвращает наступление симптомов и смертельный исход.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не применяются.

У Т В Е Р Ж Д А Ю
Президент
Ассоциации травматологов-ортопедов России
академик РАН

Г.П. Котельников

У Т В Е Р Ж Д А Ю
Президент
Федерации анестезиологов и реаниматологов
член-корреспондент РАН

М.Ю. Киров

У Т В Е Р Ж Д А Ю
Президент
Российской ассоциации геронтологов и гериатров
член-корреспондент РАН

О.Н. Ткачева

У Т В Е Р Ж Д А Ю
Президент
Российского научного медицинского общества терапевтов
академик РАН

О.М. Драпкина

Переломы проксимального отдела бедренной кости

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	S72.0, S72.1, S72.2, T93.1
Возрастная группа:	Взрослые, дети
Год утверждения:	2025
Разработчики клинической рекомендации:	Общероссийская общественная организация «Ассоциация травматологов- ортопедов России» Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов-реаниматологов России» Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов» Общероссийская общественная организация «Российская ассоцияация геронтологов и гериатров»

Оглавление

Список сокращений....5

Термины и определения....6

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....8

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....9

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....15

2.1 Критерии установки диагноза....15

2.2 Жалобы и анамнез....15

2.3 Физикальное обследование....15

2.4 Лабораторные диагностические исследования....16

2.5 Инструментальные диагностические исследования....16

2.6 Иные диагностические исследования....18

2.7 Диагностика переломов ПОБК у детей....19

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 Экстренная медицинская помощь в приемном отделении....23

3.3 Перевод пациента в травматологическое отделение или отделение реанимации и интенсивной терапии....24

3.4 Предоперационная иммобилизация....24

3.5 Обезболивание....25

3.6 Хирургическое лечение....30

3.6.1 Предоперационный период....30

3.6.2 Анестезия....34

3.6.3 Методики, используемые при хирургическом лечении взрослых пациентов. 35
Медиальные переломы GardenI-II, Pauwels I 37
Медиальные переломы типа Garden III-IV (Pauwels II-III).....38
Эндопротезирование тазобедренного сустава 40
Сравнение монополярного и биполярного гемиэндопротезирования.....41
Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием ацетабулярных компонентов с двойной мобильностью 42
Тип фиксации компонентов эндопротеза.....43
Пары трения эндопротезов 43
Доступы 44
Дренирование послеоперационной раны 44
Стабильные чрезвертельные переломы.....44
Нестабильные чрезвертельные переломы 45
Подвертельные AO/OTA 32-A/B/C.1, поперечные и реверсивные косые межвертельные переломы (AO/OTA 31-A3).....47
3.7 Лечение переломов ПОБК у детей.....48
3.8 Иное лечение 49
3.8.1. Периоперационная антибиотикопрофилактика.....49
3.8.2 Тромбопрофилактика 51
3.8.3 Ведение пациента в послеоперационном периоде 53
3.8.4 Принципы послеоперационного осмотра и лечения пациентов с ППОБК.....54
3.8.5 Анемия 57
3.8.6 Остеопороз.....58
3.8.7. Кровесберегающие технологии.....58
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.....58
4.1. Режимы нагрузки весом тела в послеоперационном периоде.....62
4.2. Реабилитация в раннем послеоперационном периоде 63
4.3. Реабилитация в позднем послеоперационном периоде 67
4.4. Оценка эффективности реабилитации.....67
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....68
6. Организация оказания медицинской помощи 69
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....72

Критерии оценки качества медицинской помощи 73
Список литературы 74
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 95
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 97
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата 100
Приложение А3.1. Базовые требования к имплантации металлоконструкций и компонентов эндопротеза 100
А3.1.1 Канюлированные винты 100
А3.1.2 Динамический бедренный винт 100
А3.1.3 Три винта костных динамических, введенных параллельно, фиксированных в пластине. 102
А3.1.4 Проксимальный бедренный штифт 102
А3.1.5 Эндопротезирование 102
Приложение А3.2. Основные упражнения лечебной гимнастики на этапе ранней послеоперационной реабилитации 103
Приложение А3.3. Рекомендации ESA по временным интервалам между назначением антитромботических средств и выполнением нейроаксиальной блокады или удалением катетера взрослым пациентам [81] 104
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 105
Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента с переломом проксимального отдела бедренной кости 105
Приложение Б2. Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с переломами головки бедренной кости 106
Приложение Б3. Алгоритм выбора тактики лечения переломов шейки бедренной кости 107
Приложение Б4. Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с переломами вертельной области 108
Приложение В. Информация для пациентов 108
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 109
Приложение Г1. Шкала оценки динамики активности в повседневной жизни Лекена (Leken's functional index) 109
Приложение Г2. Шкала оценки физического состояния пациента перед операцией 111
Приложение Г3. Шкала индивидуальной оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений по Каприни (Caprini J.) 113
Приложение Г4. Цифровая рейтинговая шкала 114

Приложение Г5. Вербальная рейтинговая шкала.....115
Приложение Г6. Тест «Встань и иди».....115
Приложение Г7. ШКАЛА ОЦЕНКИ БОЛИ У НОВОРОЖДЕННЫХ NIPS.....116
Приложение Г8. Поведенческая шкала FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability). 117
Приложение Г9. Рейтинговая шкала Вонга-Бейкера оценки боли по изображению лица 118
Приложение Г10. Шкала рук (Hand scale) 119
Приложение Г10. Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ) для детей старше 7 лет.....120

Список сокращений

ASA - Американское общество анестезиологов (American Society of Anaesthesiologists);

BIS – биспектральный индекс;

DHS –динамический бедренный винт (винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***);

АБ – антибиотик (АТХ J01 Антибактериальные препараты системного действия);

АД – артериальное давление;

АМ – антимикробной;

БК – бедренная кость;

ВРШ – вербальная рейтинговая шкала оценки боли;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения;

ИОХВ – инфекция области оперативного вмешательства;

КИ – клиническое исследование;

КР – клинические рекомендации;

КТ – компьютерная томография;

МКФ – Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья;

МО – медицинская организация;

НПВП – Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты;

ОС – остеосинтез;

ПАП – периоперационная антибиотикопрофилактика;

ПО – приемное отделение;

ППОБК – перелом проксимального отдела бедренной кости;

РКИ – рандомизированное клиническое исследование;

ТБС – тазобедренный сустав;

ТП – тромбопрофилактика;

ЭТСТ –эндопротезирование тазобедренного сустава тотальное;

УДД – уровень достоверности доказательств;

УУР – уровень убедительности рекомендаций;

ФМСМ – функциональная многоканальная стимуляции мышц во время ходьбы;

ЦВД – центральное венозное давление;

ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала оценки боли;

ШБК – шейка бедренной кости;

ЭП – эндопротезирование.

Термины и определения

Переломы проксимального отдела бедренной кости (ППОБК) – это внеклассификационное понятие, объединяющее переломы головки бедренной кости, переломы шейки бедренной кости, чрезвертельные, межвертельные и подвертельные переломы бедренной кости.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Диагностика и лечение больных с переломами проксимального отдела бедренной кости (ППОБК) – это внеклассификационное понятие, объединяющее принципы обследования и лечения больных переломами головки бедренной кости, переломами шейки бедренной кости, чрезвертельными, межвертельными и подвертельными переломами.

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

ППОБК подразделяют на низкоэнергетические и высокоэнергетические повреждения [202].

Низкоэнергетические повреждения возникают при незначительной травме (например, падение с высоты собственного роста). Причиной таких переломов может быть снижение количества костной ткани и изменение её качества при, например, остеопорозе, метастатических поражениях костной ткани и тому подобных процессах, сопровождающихся изменением микроархитектоники трабекул, накоплением их

микропереломов, увеличением порозности кортикальной кости [27], в основном у пациентов старше 60 лет.

Высокоэнергетические ППОБК возникают вледствие передачи тканям большого количества кинетической энергии, что приводит к значительному повреждению мягких тканей и кости; такой тип переломов чаще встречается у пациентов молодого возраста.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

С ростом продолжительности жизни населения увеличивается доля пожилых людей, в том числе и с хронической соматической патологией, соответственно, растет количество регистрируемых ППОБК. Низкоэнергетические переломы БК происходят, как правило, вследствие падения с высоты роста на бок и встречаются преимущественно у людей в возрасте старше 60 лет [141]. Ежегодно во всем мире регистрируется порядка 1700000 случаев ППОБК [32]. К 2050 г. при сохранении основных демографических тенденций прогнозируется увеличение количества ППОБК до 6300000 случаев ежегодно [32]. В России, по данным эпидемиологических исследований населения старше 50 лет, частота ППОБК составляет 174,78 случаев на 100 тысяч населения у мужчин и 275,92 - у женщин, и этот показатель неуклонно увеличивается [8].

Риск возникновения перелома в вертельной области в течение жизни у мужчин составляет 6%, а у женщин достигает 18% [80], в Норвегии в 2015 г. по данным национального регистра ППОБК, соотношение мужчин и женщин составило 3 к 7 [143].

Средний возраст пациентов с ППОБК, который в середине 1990-х составлял 81 год, вырос до 82 лет к 2015 г. [143, 190]. С возрастом риск получить ППОБК увеличивается: в 50 лет он составляет 1,8%, в 60 лет – 4%, в 70 лет – 18%, а в 90 лет – 24% [94]. Кроме того, S.Berry сообщил [41], что у 15% людей с ППОБК в течение последующих 4-х лет жизни после этой травмы происходит перелом проксимального отдела контралатеральной БК.

В 2011 г. в г. Санкт-Петербурге на базе трех крупных городских многопрофильных стационаров было проведено мультицентровое исследование, посвященное изучению контингента больных с ППОБК, а также видам, объемам и результатам оказываемой им специализированной помощи. Как и во всём мире, большинство пациентов составили женщины (71,7%) против 28,3% мужчин; весомая доля приходилась на пациентов старшей возрастной группы - 70 и более лет (71,4%). Две другие большие группы составили пациенты в возрасте 60 – 69 лет (11,9%) и 50-59 лет (10,2%). Среди всех пациентов с ППОБК чуть больше половины составили пациенты с переломами ШБК (52,0%), с чрезвертельными переломами - 41,9%. Пациентов с подвертельными переломами было значительно меньше

(5,3%), а с изолированным переломом большого вертела БК – менее одного процента (0,8%).

Исходя из расчётов, суммарная среднегодовая потребность в экстренном оперативном лечении при переломах проксимального отдела бедренной кости в г. Санкт-Петербурге составила 4098 операций в год, или 1 операцию на 1000 взрослого населения [4].

В г. Москве за 2018 г. суммарная среднегодовая потребность в экстренном оперативном лечении при ППОБК в клиниках, подведомственных Департаменту здравоохранения г. Москвы, составила 9883 операций в год, или 0.93 операции на 1000 взрослого населения [Годовой отчет по профилю «Травматология и ортопедия» Департамента здравоохранения г.Москвы за 2018 г., неопубликованные данные [6].

Переломы ПОБК у детей, особенно шейки бедра, представляют собой сложную хирургическую задачу из-за распространенности таких тяжелых осложнений как асептический некроз головки бедренной кости, формирование ложных суставов, укорочение нижней конечности, а также преждевременное закрытие проксимальной зоны эпифиза [204-207].

Среди всех переломов ПОБК у детей наиболее часто встречаются переломы шейки бедренной кости (ШБК), которые составляют от 0,3 до 1% в год от всех переломов в детском возрате [208]. Пик частоты возникновения переломов ШБК приходится на возраст от 11 до 12 лет [209]. Мальчики получают травмы в 1,3 - 1,7 раз чаще чем девочки [210]. В отличие от остеопоротических переломов у пожилых людей, у лиц моложе 18 лет в 80% случаев переломы проксимального отдела бедренной кости вызваны высокоэнергетическим воздействием (дорожно-транспортные происшествия, кататравма) [211, 212]

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

S72.0 Перелом шейки бедра

Перелом в области тазобедренного сустава БДУ

S72.1 Чрезвертельный перелом

Перелом межвертельный

Перелом вертела

S72.2 Подвертельный перелом

T93.1 Последствия перелома бедра

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Переломы в метафизарных зонах делятся на внутрисуставные, когда линия перелома распространяется на суставную поверхность и внесуставные – переломы, отделяющие сустав от диафиза кости, но не распространяющиеся на суставную поверхность (могут быть внутрикапсульными) [129].

ППОБК подразделяют на распространяющиеся на суставную поверхность (переломы головки БК); и не распространяющиеся на суставную поверхность (переломы ШБК и вертельной области БК) [129]. В зависимости от локализации линии перелома по отношению к линии прикрепления капсулы тазобедренного сустава, внесуставные переломы делятся на внутрикапсульные (переломы ШБК) и внекапсульные переломы (переломы вертельной области БК) [169].

У детей выделяют эпифизеолизы (остеоэпифизеолизы) головки бедра, чресшеечные, межвертельные и чрезвертельные переломы, переломы (апофизеолизы) большого и малого вертелов, в том числе авульсивные [238, 243, 245]

Травматические проксимальные эпифизеолизы (остеоэпифизеолизы) встречаются у детей любого возраста, в то же время являются крайне редким повреждением [243].

Авульсивные переломы большого и малого вертела встречаются в основном у подростков, занимающихся спортом [241, 245].

Классификация переломов головки бедренной кости

Для систематизации переломов головки бедренной кости, по данным литературы, наиболее часто используют классификацию Pipkin [156], согласно которой выделяют 4 типа переломов (Рис. 1):

- I тип – переломы головки БК, дистальнее ямки головки бедренной кости
- II тип – переломы головки БК, проксимальнее ямки головки бедренной кости
- III тип – переломы головки БК, сочетающиеся с переломом шейки бедренной кости
- IV тип – переломы головки БК, сочетающиеся с переломом вертлужной впадины

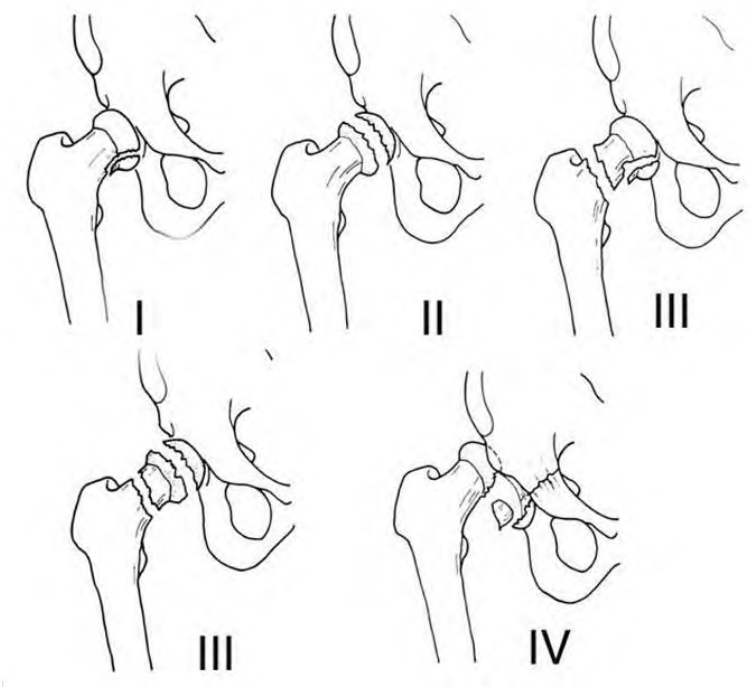


Рис. 1 Классификация переломов головки бедренной кости Pipkin.

Классификация переломов шейки бедренной кости

Для систематизации переломов ШБК в литературе наиболее широко используют классификации Garden [77] и Pauwels [152], позволяющие, в зависимости от типа перелома, определить тактику лечения и прогнозировать его результаты.

Классификация переломов шейки бедренной кости Garden

В основе классификации переломов ШБК Garden лежит степень и характер смещения отломков (Рис. 2.).

- I тип – неполные, вколоченные, вальгусные переломы
- II тип – вальгусные, завершенные, стабильные
- III тип – варусные переломы с небольшим смещением
- IV тип – варусные переломы со значительным смещением

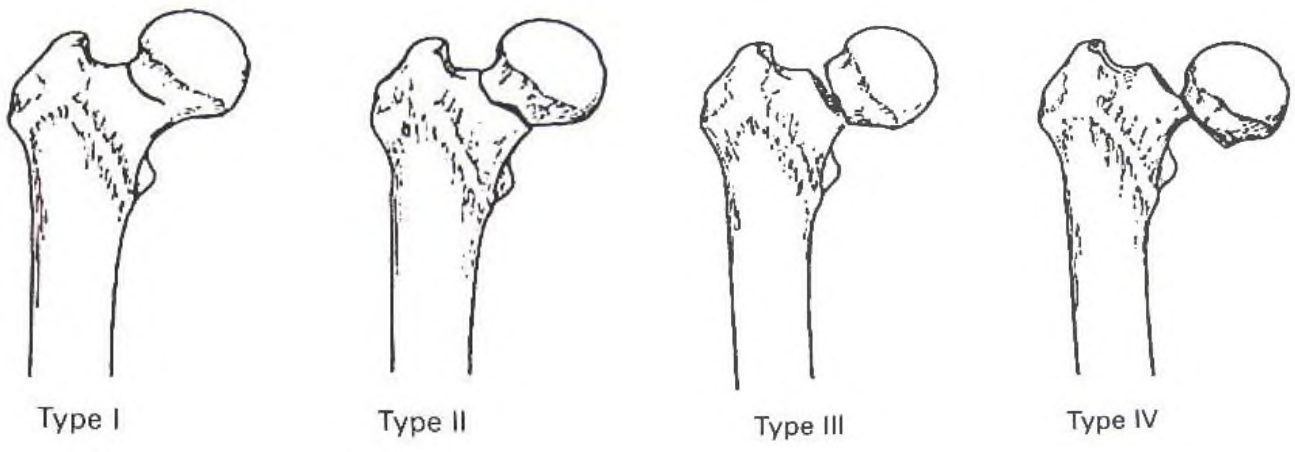


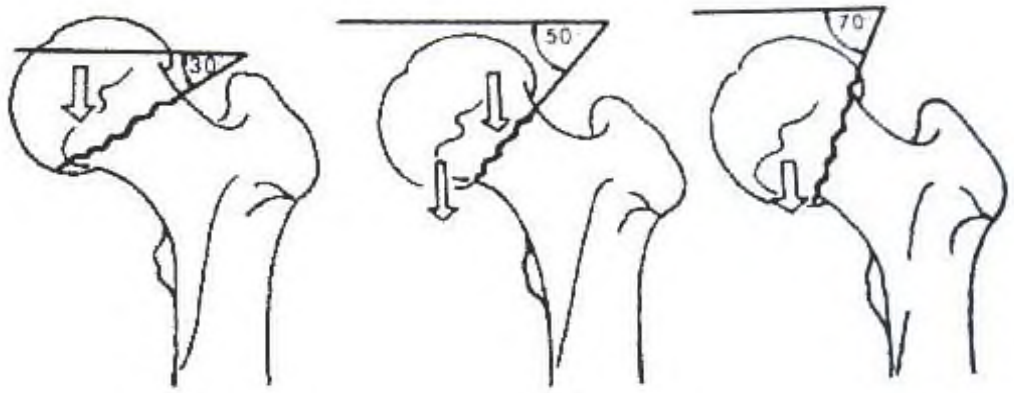
Рис.2. Классификация переломов шейки бедренной кости Garden [77]

Классификация переломов шейки бедренной кости Pauwels

В основе еще одной популярной классификации переломов ШБК, классификации Pauwels, лежит направление или угол линии перелома по отношению к горизонтальной плоскости (рис. 3):

- I тип – угол линии перелома с горизонталью до 30°
- II тип – угол линии перелома с горизонталью до 50°
- III тип – угол линии перелома с горизонталью до 70°

Рис. 3 Классификация переломов шейки бедренной кости Pauwels [152].



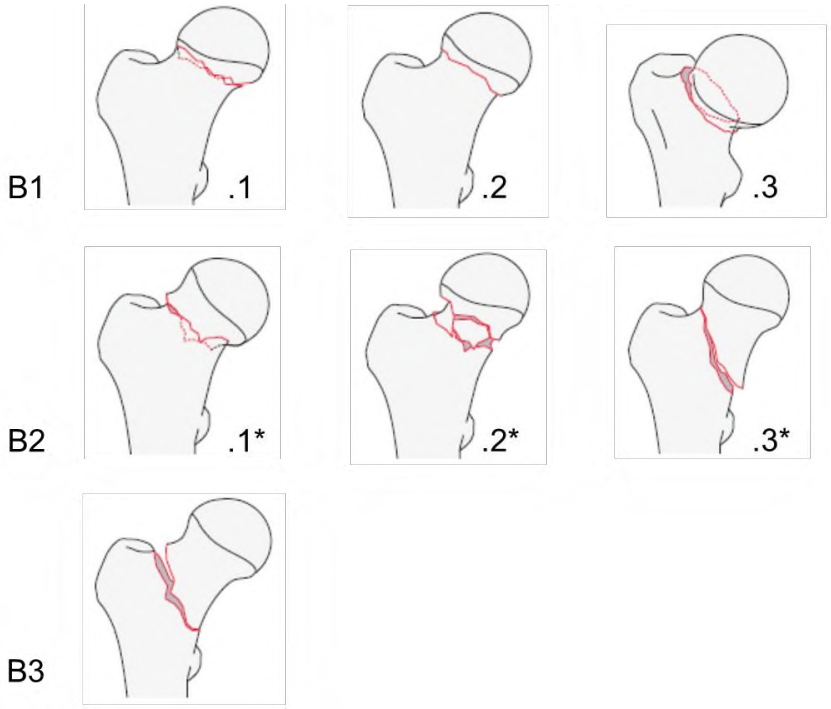
Переломы типа I или II, согласно классификации Garden (вальгусные или вколоченные без смещения), или I типа по классификации Pauwels характеризуются высокой степенью стабильности и минимальными нарушениями кровоснабжения головки БК, что является благоприятным с точки зрения прогноза консолидации перелома и обосновывает при определении тактики хирургического лечения остеосинтез, как метод выбора [64]. Переломы типа Garden III-IV, Pauwels II-III имеют нестабильный характер, кровоснабжение проксимального отломка, как правило, полностью нарушено [166].

Классификация переломов шейки бедренной кости AO/OTA

По данным литературы, классификация AO/OTA используется реже, чем классификации Garden и Pauwels [64, 88, 189].

Согласно классификации AO/OTA, переломы ШБК имеют кодировку 31B и разделены на 3 типа - B1, B2, B3, которые, в свою очередь, в зависимости от тяжести перелома, подразделяются на 3 подгруппы (рис. 4) [129].

- B1 тип – субкапитальный перелом
- B2 тип – тансцервикальный перелом
- B3 тип – базицервикальный перелом



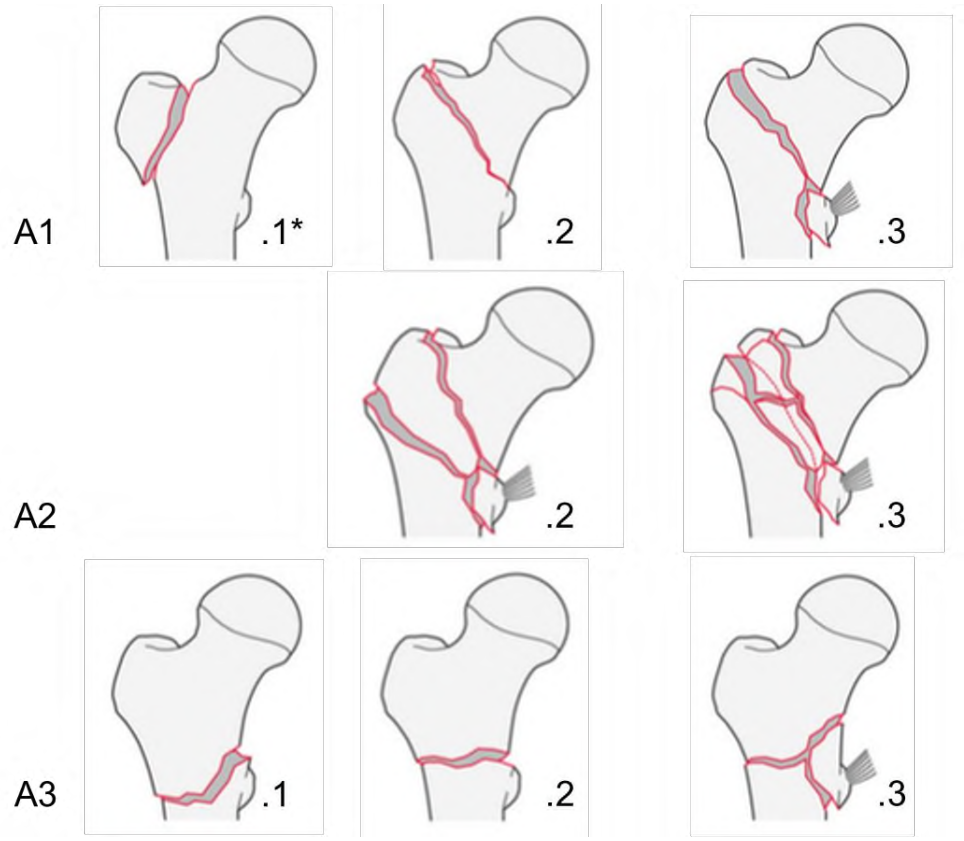
* Для классификации переломов типа B2 используют дополнительный параметр, характеризующий величину угла между линией перелома и горизонтальной плоскостью:

p - Pauwels 1 (угол линии перелома с горизонталью <30°); q - Pauwels 2 (угол линии перелома с горизонталью 30–70°); r - Pauwels 3 (угол линии перелома с горизонталью >70°)

Рис.4. Классификация переломов шейки бедренной кости AO/OTA [129].

Классификация переломов вертельной области бедренной кости

К внекапсульным переломам относят чрезвертельные, межвертельные и подвертельные переломы. Согласно классификации AO/OTA [129], чрезвертельные переломы имеют кодировку 31A и разделены на 3 типа - A1, A2, A3, которые, в свою очередь, в зависимости от тяжести перелома, подразделяют на 3 подгруппы (рис. 5).



* n – перелом большого вертела; o – перелом малого вертела

Рис.5. Классификация переломов вертельной области по AO/OTA [129].

Переломы типа 31A1 - простые (не оскольчатые) чрезвертельные переломы.

31A1.1n – изолированный перелом большого вертела;

31A1.1o – изолированный перелом малого вертела.

31A1.2 - двухфрагментарный чрезвертельный перелом. Плоскость перелома в этом случае может начинаться в любом месте большого вертела, и заканчиваться либо выше, либо ниже малого вертела. При этих переломах всегда имеется только два костных фрагмента, а медиальная кортикальная поверхность имеет лишь одну линию излома. Малый вертел, или так называемая медиальная опора, всегда интактен. Важнейшей особенностью этого типа переломов является то, что все они изначально стабильны, либо становятся таковыми после репозиции и фиксации костных отломков [182].

Перелом 31A1.3 – простой (не оскольчатый) чрезвертельный перелом с интактной латеральной стенкой (d > 20.5 мм) [129].

Высота (толщина) латеральной стенки (d) определяется в мм длиной линии, идущей вверх под углом 135° к линии перелома от точки, расположенной 3 см дистальнее безымянного бугорка большого вертела (Рис. 6).

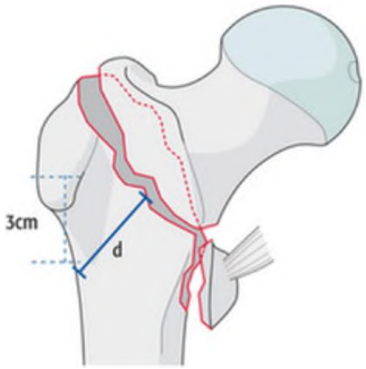


Рис.6 Определение высоты (толщины) латеральной стенки [129].

31A1.3 и 31A2.2-3 – нестабильные чрезвертельные переломы, плоскость перелома начинается латерально со стороны большого вертела и заканчивается на медиальной кортикальной поверхности БК, формируя две или более линии излома, а также перелом в области малого вертела. Потеря задне-медиальной опоры, в сочетании с многооскольчатостью в зоне латеральной стенки, делают лечение этих переломов сложной задачей [182].

Перелом 31A3 - межвертельный перелом, как простой, так и оскольчатый. Плоскость перелома проходит между двумя вертелами и над малым вертелом. При таких переломах повреждаются и латеральная, и медиальная кортикальная поверхность. Переломы подгруппы A3.1 называют реверсивными в связи с расположением плоскости перелома и типичным смещением костных отломков, связанным с особенностью прикрепления отводящих мышц бедра. Очень часто при этом типе перелома наблюдается раскол диафиза верхней трети БК, который не визуализируется на обычных рентгенограммах. Переломы подгруппы A3.2 и A3.3 имеют, в основном, поперечный характер и два и/или более фрагментов. Все переломы типа A3 нестабильны.

К подвертельным относятся переломы, локализующиеся в области между малым вертелом и линией, расположенной на 5 см ниже малого вертела, кодируются они по классификации AO/OTA как 32A/B/C (1-3).1 [129].

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

Клиническая картина ППОБК характеризуется болью в паховой области и/или области верхней трети бедра, болезненной пальпацией области тазобедренного сустава. Пациент, лежа на спине не способен, в том числе из-за боли, поднять выпрямленную нижнюю конечность (положительный симптом «прилипшей пятки»), может быть отмечено укорочение поврежденной конечности, ее приведение и/или наружная ротация.

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

2.1 Критерии установки диагноза

Критерием установки диагноза является наличие рентгенологических признаков перелома на стандартной плоскостной рентгенограмме в прямой проекции или признаки перелома по данным Компьютерной томографии нижней конечности или сустава, или Магнитно-резонансной томографии костной ткани (одна область).

2.2 Жалобы и анамнез

ППОБК характеризуется появлением боли на уровне перелома, деформацией, нарушением функции конечности после низко- или высокоэнергетического воздействия на область тазобедренного сустава.

При подозрении на ППОБК всех пациентов необходимо эвакуировать в медицинскую организацию для верификации диагноза. За исключением случаев наличия абсолютных противопоказаний к транспортировке.

2.3 Физикальное обследование

- Для оценки степени повреждения мягких тканей **рекомендуется** выполнить визуальную и пальпаторную оценку местного статуса. [11] **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

  Комментарии: *При ППОБК характерны следующие симптомы: пациент, лежа на спине не способен поднять выпрямленную нижнюю конечность – положительный симптом «прилипшей пятки», укорочение конечности, приведение и/или ее наружная ротация;*

  Для определения общего состояния пациента требуется провести оценку соматического статуса и нижеследующих параметров не позднее 1 часа поступления в стационар с обязательным указанием в истории болезни результатов:

  - ✓ *Измерения АД на периферических артериях;*
  - ✓ *Термометрия общая;*
  - ✓ *Оценки интенсивности болевого синдрома с использованием цифровой рейтинговой шкалы (Приложение Г4) или вербальной рейтинговой шкалы оценки боли (Приложение Г5);*

✓ *Оценки риска тромбоза вен и риска ТЭЛА по шкале Каприни (Caprini) (Приложение Г3) [121].*

2.4 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам, которым поставлен диагноз ППОБК, **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа крови для определения степени анемии, исключения инфекционных заболеваний [52, 133, 136].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Всем пациентам, которым поставлен диагноз ППОБК, **рекомендуется** исследование уровня креатинина в крови для оценки функции почек [133, 136].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Всем пациентам, которым поставлен диагноз ППОБК, **рекомендуется** исследование уровня глюкозы в крови для исключения сахарного диабета [122, 136]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Не рекомендуется** всем пациентам, которым поставлен диагноз ППОБК, рутинно выполнять коагулограмму (исследование на автоматическом коагулометре), **рекомендуется** выполнять коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) при наличии клинических показаний (например, прием варфарина**, установленная коагулопатия) для определения сроков проведения оперативного лечения и выбора метода анестезии [82, 171]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5 Инструментальные диагностические исследования

Всем взрослым пациентам с подозрением на ППОБК с целью формирования диагноза **рекомендуется** выполнение обзорной рентенографии таза, рентгенографии проксимального отдела БК (рентгенография головки и шейки бедренной кости) и тазобедренного сустава на стороне повреждения в прямой проекции в течение первых 45 минут после поступления в стационар. Большинство ППОБК могут быть безошибочно выявлены при стандартном рентгенологическом исследовании ввиду высокой (90%-98%) чувствительности этого метода [139, 151]. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

Комментарии:

Инструментальное обследование пациента с подозрением на ППОБК начинают с рентгенологического исследования – обзорной рентгенографии таза, а также рентгенографии проксимального отдела БК (рентгенография головки и

шейки бедренной кости) и тазобедренного сустава на стороне повреждения в прямой проекции.

Тем не менее, отсутствие признаков перелома на рентгенограмме не исключает наличие этого перелома; в тех случаях, когда возникают сомнения относительно результатов инструментального исследования (например, при отсутствии признаков перелома на оцененной специалистом-врачом-рентгенологом рентгенограмме), но имеющемся характерном для низкоэнергетической травмы анамнезе (травма при падении с высоты роста на бок с последующим болевым синдромом) даже при отсутствии соответствующей симптоматики (пациент, лежа на спине не способен поднять выпрямленную нижнюю конечность – положительный симптом «прилипшей пятки», укорочение конечности, приведение и/или ее наружная ротация), должны быть применены альтернативные методы лучевого исследования. Частота рентгенонегативных переломов ШБК составляет 2-10% [139, 151].

- Всем пациентам, с несоответствием клинических и рентгенологических данных, с целью верификации диагноза и определения тактики лечения рекомендуется Компьютерная томография тазобедренного сустава или Магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область), данные которых характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью в отношении ППОБК [79, 146, 197, 240, 241, 242, 243].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При подозрении на перелом головки БК для формирования диагноза и определения тактики лечения всем взрослым пациентам **рекомендуется** выполнение Компьютерной томографии тазобедренного сустава или Магнитно-резонансной томографии суставов (один сустав) [74, 87].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Для сокращения сроков установления диагноза и пребывания пациента в ПО целесообразно выполнить ренгенографию проксимального отдела БК (рентгенография головки и шейки бедренной кости, рентгенография диафиза бедренной кости) и тазобедренного сустава на стороне повреждения в прямой проекции в течение 45 минут после поступления в стационар.

После подтверждения ППОБК методами лучевой диагностики, пациент должен быть госпитализирован в стационар.

В случае отказа пациента от стационарного лечения, причина его отказа должна быть зафиксирована в истории болезни ПО с личной подписью больного, законного представителя ребенка или опекунов пациента (в случае юридически установленной недееспособности пациента).

- Всем взрослым пациентам **рекомендуется** выполнение регистрации электрокардиограммы с целью исключения острого коронарного синдрома, нарушений ритма и проводимости сердца, а также всем лицам, имеющим факторы риска или установленное сердечно-сосудистое заболевание, вне зависимости от возраста, если планируется оперативное лечение [34, 86, 167].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Информация о необходимости выполнения ЭКГ детям с ППОБК отсуствтует и остается на усмотрение лечащего врача.

- Взрослым пациентам эхокардиографию рутинно назначать **не рекомендуется.**

Назначение эхокардиорафии **рекомендуется** лишь при наличии острой сердечно-сосудистой патологии (немотивированная одышка в покое; гипотензия, не купирующаяся инфузионной терапией, требующая назначения адренергических и дофаминергических средств; нарушения кровоснабжения миокарда по данным регистрации электрокардиограммы; подозрение на ТЭЛА) для определения лечебноой тактики, позволяющей выполнить максимально раннее оперативвное лечение [86, 163, 167].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Эхокардиографию выполняют только по назначению врача-терапевта и/или врача-кардиолога. Причина проведения эхокардиографии в обязательном порядке должна быть отражена в истории болезни.*

- Дуплексное сканирование вен нижней конечности **рекомендуется** выполнить взрослым пациентам в течение 48 часов после поступления пациента с ППОБК в стационар, кроме случаев обязательного выполнения УЗДГ при поступлении: давность травмы свыше 48 часов до поступления, ⩾12 баллов по шкале Каприни (Caprini) (Приложение Г3) - высокий риск ТЭЛА [121], для предотвращения тромбоэмболических осложнений. Информация о необходимости выполнения УЗДГ детям с ППОБК отсуствтует и остается на усмотрение лечащего врача.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.6 Иные диагностические исследования

Неотложные консультации специалистов в предоперационном периоде.

1. *Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта, или врача-педиатра первичный для пациентов до 18 лет.*
2. *Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный.*
3. *Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный - при наличии неврологических нарушений (нарушение сознания, нарушение речи, парез или плегия конечностей).*

Прием (осмотр, консультация) врача-сердечно-сосудистого хирурга первичный - при выявлении тромбоза сосудов нижней конечности или признаках артериальной недостаточности.

2.7 Диагностика переломов ПОБК у детей

Особенностью клинического исследования является то, что ребенок испытывает страх любого пассивного движения и не в состоянии двигаться активно.

Всем пациентам детского возраста с подозрением на ППОБК с целью формирования диагноза **рекомендуется** выполнение рентгенографии проксимального отдела БК (рентгенография головки и шейки бедренной кости) и тазобедренных суставов на стороне повреждения и на здоровой стороне в прямой проекции [139, 151, 240], которая позволяет поставить правильный диагноз в большинстве случаев, за исключением стресс-переломов ШБК, которые крайне редки и требуют проведения дифференциальной диагностиики с такими заболеваниями как транзиторный или инфекционный синовит, болезнь Легга-Кальве-Пертеса, дисплазия тазобедренных суставов, злокачественное новообразование [240]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Детям с удовлетворительной амплитудой движений в поврежденной конечности, позволяющей выполнить дополнительные рентгенограммы, рекомендуется выполнить исследование в аксиальной проекции для проведения дифференциальной диагностики с различными заболеваниями тазобедренного сустава [139, 240].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Инструментальное обследование пациента с подозрением на ППОБК при наличии выраженного болевого синдрома и ограничения движений поврежденной конечности начинают с рентгенологического исследования – рентгенографии проксимального отдела БК (рентгенография головки и шейки бедренной кости) и тазобедренного сустава на стороне повреждения и на здоровой стороне в прямой

проекции. При этом, детям с сомнительным анамнезом, наличием слабовыраженного болевого синдрома и удовлетворительной амплитудой движений в поврежденном сегменте для проведения дифференциальной диагностики выполняется рентгенограмма в аксиальной проекции (проекция Лауништейна).

Тем не менее, отсутствие признаков перелома на рентгенограмме не исключает наличие этого перелома; в тех случаях, когда возникают сомнения относительно результатов инструментального исследования (например, при отсутствии признаков перелома на оцененной специалистом врачом-рентгенологом рентгенограмме), но имеющемся характерном анамнезе и клинической картиной должны быть применены альтернативные методы лучевого исследования.

- Детям с подозрением на эпифизеолиз (остеоэпифизеолиз) без смещения, переломы большого и малого вертела с целью верификации диагноза и определения тактики лечения **рекомендуется** выполнение сравнительных рентгенограмм поврежденной и здоровой конечности в прямой проекции, т. к. на рентгенограммах можно отметить даже незначительное расширение ростковой зоны [240].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При подозрении на эпифизеолиз (остеоэпифизеолиз), переломы большого и малого вертела, в том числе авульсивные, а также при затруднении интерпретации рентгенограмм ПОБК или несоответствии клинических и рентгенологических данных, с целью верификации диагноза и определения тактики лечения **рекомендуется** Компьютерная томография тазобедренного сустава или Магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область), данные которых характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью в отношении ППОБК [79, 146, 240, 241, 242, 243].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При подозрении на перелом головки БК для формирования диагноза и определения тактики лечения всем взрослым пациентам **рекомендуется** выполнение Компьютерной томографии тазобедренного сустава или Магнитно-резонансной томографии суставов (один сустав) [74, 87, 215].

При этом у детей с целью диагностики стресс-перелома ШБК **рекомендуется** проведение магнитно-резонансной томографии [215, 216].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

У новорожденных в дифференциальной диагностике переломов проксимального отдела бедра рекомендовано проводить ультразвуковое исследование [240].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Классификации переломов ПОБК у детей

У детей с целью оценки прогноза и оптимизации выбора тактики лечения **рекомендуется** использовать одну из классификаций:

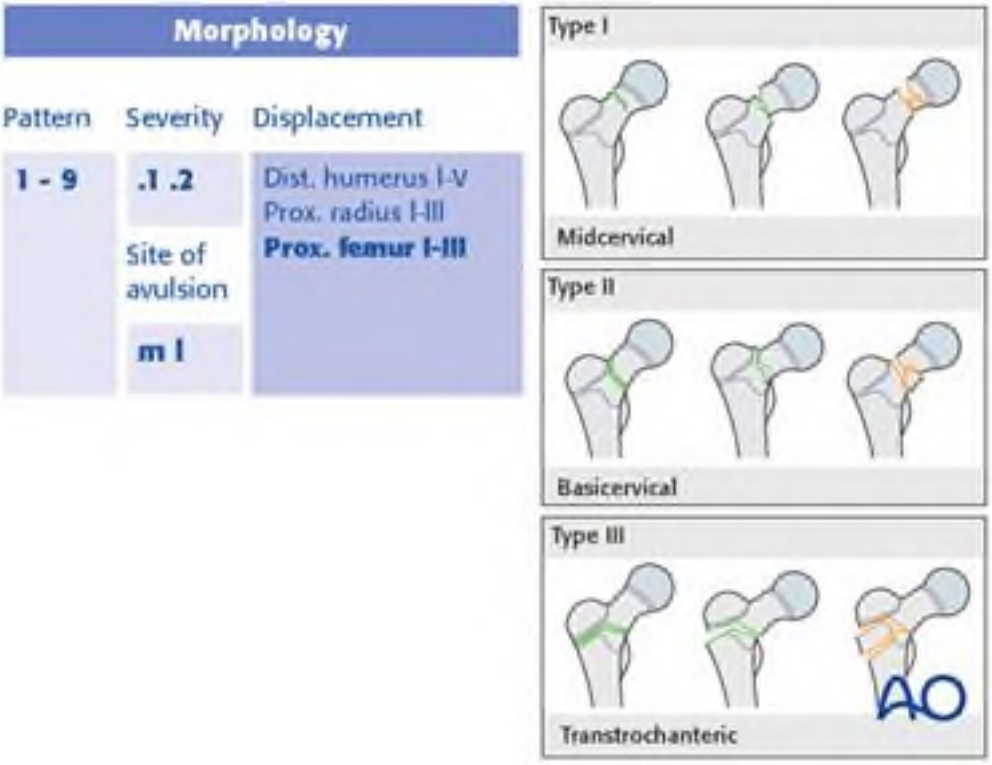
- классификацию AO Pediatric Comprehensive Classification of Long Bone Fractures (PCCF) [244], она описывает локализацию и морфологию переломов, а также учитывает их тяжесть, которая делится на две категории: простая и многофрагментарная. Проксимальные метафизарные переломы бедренной кости можно разделить на три типа, которые обозначаются дополнительным кодом (I–III), учитывающим расположение перелома в проксимальном метафизе:

  Среднешейный (тип I)

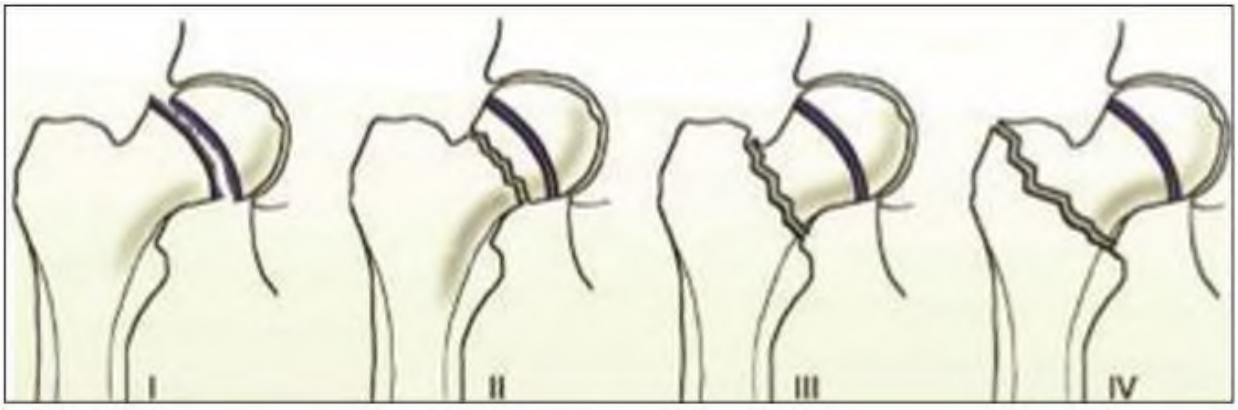
  Базальная (тип II)

  Транстрохантерный (тип III)

  Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)



- классификацию M.P. Delbet в модификации PC Colonna для определения типа перелома и прогноза развития асептического некроза головки бедренной кости является [213]. **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)**



ТИП	ОПИСАНИЕ	ЧАСТОТА	РИСК РАЗВИТИЯ АВАСКУЛЯРНОГО НЕКРОЗА

I	Субкапитальный (IA без дислокации эпифиза за пределы вертлужной впадины, IБ с дислокации эпифиза за пределы вертлужной впадины)	<10%	38% (100% при IБ)
II	Чресшеечные	40-50%	28%
III	Вертельно – шеечные (базицервикальные)	30-35%	18%
IV	Чрезвертельные	10-20%	5%

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

3.1 Консервативное лечение

3.2 Экстренная медицинская помощь в приемном отделении

- Всем пациентам с подозрением на наличие ППОБК **рекомендуется** следующий минимальный объем помощи в приемном отделении:
- Обеспечение пациенту температурного комфорта.
- Полноценное обезболивание для обеспечения психоэмоционального комфорта и возможности смены позиции и транспортировки пациента (см. раздел 3.1.4 Анальгезия).
- Коррекция волемических и электролитных нарушений (при невозможности проведения этой коррекции в ПО, она проводится в отделении травматологии или в отделении реанимации и интенсивной терапии) [175, 246]
- Детям рекомендовано наложение транспортной иммобилизации шинами транспортными лестничными проволочными. Детям до 10 лет может применяться одна шина транспортная лестничная проволочная протяженностью от стопы включительно до поясничной области, а у детей старше 10 лет дополнительно к указанной накладывается U-образно накладывается шина транспортная лестничная проволочнаяот верхней трети

внутренней поверхности бедра до наружной поверхности туловища на уровне поясницы [248]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.3 Перевод пациента в травматологическое отделение или отделение реанимации и интенсивной терапии

- Всем пациентам с ППОБК рекомендуется своевременно и последовательно оказать медицинскую помощь в ПО с целью снижения риска дестабилизации состояния пациента и возникновения субкомпенсации сопутствующих заболеваний [107, 177]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *после обследования в ПО, выполнения обязательных консультаций специалистов и осмотра (консультации) врачом-анестезиологом-реаниматологом, пациента подают в операционную для выполнения оперативного вмешательства. При наличии потребности в дополнительной предоперационной подготовке, пациенты не позднее, чем через 2 часа с момента поступления в ПО, должны быть переведены в травматологическое отделение или, при необходимости проведения интенсивной предоперационной подготовки, - в отделение реанимации и интенсивной терапии.*

3.4 Предоперационная иммобилизация

Скелетное вытяжение

- Пациентам с ППОБК старше 50 лет наложение скелетного вытяжения **не рекомендуется** (исключением являются подвертельные переломы (32A/B/C.1 AO/OTA)) с целью снижения риска развития делирия, гипостатических и гиподинамических осложнений [162, 168, 173, 201].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Ряд рандомизированных клинических исследований [162, 168, 173,* 201*], в которых сравнивались результаты лечения пациентов старше 50 лет с ППОБК, с применением и без применения скелетного вытяжения в предоперационном периоде, показали отсутствие каких либо различий в интенсивности болевого синдрома и преимуществ наложения скелетного вытяжения у пациентов с ППОБК старше 50 лет.*

Важно отметить, что скелетное вытяжение провоцирует развитие делириозного синдрома у пожилых пациентов [162].

Внешняя фиксация

- При невозможности выполнить окончательную фиксацию подвертельного перелома в течение 12 часов после поступления в стационар, взрослым пациентам моложе 50 лет **рекомендуется** наложение стержневого аппарата внешней фиксации костей таза, бедренной кости с целью стабилизации костных фрагментов [72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

3.5 Обезболивание

- При наличии болевого синдрома для уменьшения его выраженности и снижения риска развития делирия всем пациентам с ППОБК **рекомендуется** обеспечить неотложную и полноценную анальгезию в максимально ранние сроки после поступления в стационар, и не позднее 30 минут после поступления [132, 139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Боль является одним из ведущих элементов, составляющих симптомокомплекс, развивающийся вследствии ППОБК. Кроме того, боль играет одну из ведущих ролей в патогенезе развития делириозного синдрома [57, 181]. Скорейшая стабильная фиксация костных фрагментов или эндопротезирование позволяют значительно уменьшить травмагенный болевой синдром. При этом в течение периоперационного периода обязательно проведение медикаментозной анальгезии с учетом выраженности болевого синдрома.

- Для измерения интенсивности боли пациентам с ППОБК **рекомендуется** использовать использовать Цифровую рейтинговую шкалу (Приложение Г4) и Вербальную рейтинговую шкалу (Приложение Г5) [104, 175].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пожилые пациенты с ППОБК могут затрудняться определить интенсивность боли по шкале ЦРШ. В таком случае **рекомендуется** использовать вербальную рейтинговую шкалу (ВРШ) [114]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Оценка интенсивности боли у взрослых пациентов с когнитивными нарушениями, при остром делириозном синдроме или при неврологической патологии наиболее трудна, но это не означает, что эти больные не нуждаются в анальгезии. Таким пациентам **рекомендуется** превентивное обезболивание путем парентерального введения парацетамола**[68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –3)

Комментарии:

Показатель интесивности боли по ЦРШ или ВРШ должен быть указан в истории болезни.

*Знаком ** обозначаются препараты входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. 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» [16].*

Шкалы для оценки боли у детей

У детей в возрасте до года используют «Шкалу оценки боли у новорожденных/детей до 1 года» (Neonatal Infant Pain Scale, NIPS) (Приложение Г7). Для детей ***в возрасте до трех лет*** *– «Поведенческую шкалу» FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability) (Приложение Г8). Для оценки боли у детей в возрасте* ***от трех до семи лет*** *используется «****Рейтинговая шкала Вонга-Бейкера оценки боли по изображению лица» (Face scale)*** *(Приложение Г9).* ***У детей старше трех лет*** *также может применяться* ***Шкала рук (Hand scale)*** *(Приложение Г10). Для детей старше 7 лет используется* ***Визуально-аналоговая*** *(ВАШ) (Приложение Г11).* [249, 250];

Оценку интенсивности болевого синдрома **рекомендуется** производить:

- при поступлении;
- через 30 минут после проведения первичных анальгезических мероприятий [139, 158].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Адекватное обезболивание **рекомендуется** обеспечить каждому пациенту с подозрением на ППОБК до выполнения любых болезненных манипуляций, таких, как перекладывание пациента с каталки на каталку или с каталки на стол рентгеновского аппарата. Перед проведением диагностических мероприятий следует убедиться в достаточности анальгетического эффекта (например, безболезненности пассивной наружной ротации травмированной нижней конечности) [132, 139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *При решении вопроса о потребности в обезболивании необходимо ориентироваться на критерии максимально допустимой интенсивности боли*

(пороги вмешательства). В частности, максимально допустимая интенсивность боли в покое — 3 балла по ЦРШ (слабая боль по ВРШ).

*Принцип ступенчатой анальгетической терапии (подход при лечении боли, рекомендуемый ВОЗ) заключается в назначении при слабой боли - парацетамола** [68], НПВП [132]; при умеренной боли — опиоидов (например трамадол** (трамадол** протвопоказан у пациентов младше 1 года); при болевом синдроме сильной интенсивности, не купируемом другими лекарственными средствами — морфин** 10 мг подкожно, максимальная суточная доза 50 мг (у детей максимальная суточная доза 15 мг) [36, 139].*

- Всем пациентам, поступившим в стационар, **рекомендуется** применять парацетамол** [68, 249]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

или НПВП для анальгезии при ППОБК [132, 249].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *На сегодняшний день наиболее широко распространенным методом анальгезии при ППОБК является парентеральное введение парацетамола**[36, 68, 139] . У детей применение парацетамола** в форме раствора для инфузии противопоказано в период новорожденности (до 1 мес), в форме суппозиториев ректальных, суспензии для приема внутрь применяют от 3-х месяцев.*

- НПВП **рекомендуется** применять с осторожностью у взрослых пациентов, особенно у пожилых пациентов [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Кроме НПВП могут применяться опиоиды, обладающие центральным действием, со средней (по сравнению с морфином**) анальгетической активностью, например, трамадол**, но их применение ограничено у пациентов пожилого возраста с когнитивными нарушениями ввиду угнетающего действия на нервную систему.*

Следует учитывать, что применение опиоидов с целью анальгезии может иметь непредсказуемые последствия у пациентов с ППОБК вследствие отягощения преморбидной сосудистой патологии и когнитивного дефицита. Применение опиоидов может повлечь за собой нарушение дыхания, парез кишечника, запоры и, в более редких случаях, выраженную тошноту и рвоту в сочетании с неврологической патологией, что в некоторых случаях может привести к

возникновению аспирационной пневмонии [132].

При сохранении болевого синдрома после применения НПВП у взрослых пациентов рекомендуется использовать препарат тирозил-d-аргинил-фенилаланил-глицин амида в качестве эффективного анальгетика, учитывая риски применения опиоидных анальгетиков у пожилых пациентов. Тирозил-d-аргинил-фенилаланил-глицин амид обладает выраженным анальгезирующим действием и эффективен для обезболивания после хирургических вмешательств разного объема и травматичности. Применение этого препарата ассоциируется с низкой частотой развития нежелательных реакций и отсутствием депрессии дыхания в спектре побочных эффектов, свойственных опиоидам [9, 10].

*Назначение опиоидов возможно лишь при неэффективности парацетамола** или НПВП.*

На основании всего вышеизложенного, возможно рекомендовать следующую схему предоперационной анальгезии у пациентов с ППОБК в условиях стационаров РФ:

1- 3 балла по шкале ЦРШ (слабая боль по ВРШ) - анальгезия не требуется.

*4 - балла по шкале ЦРШ (умеренная боль по ВРШ) – парацетамол**[68] по 1 г внутривенно инфузионно в течение 15 мин 2–3 раза в сутки.*

*5 - 6 баллов по шкале ЦРШ (сильная боль по ВРШ) – парацетамол**[68] по 1 г внутривенно инфузионно в течение 15 мин 3–4 раза в сутки и при болевом синдроме сильной интенсивности, не купируемом другими лекарственными средствами опиоиды: трамадол** по 100 мг внутримышечно или внутривенно 2–3 раза в сутки или тримеперидин** по 20 мг 2 раза в сутки внутримышечно[35]. У пациентов детского возраста трамадол**, раствор для инъекций, назначается в разовой дозе из расчета 1–2 мг/кг массы тела ребенка. Необходимо подбирать минимальную эффективную дозу. Суммарная суточная доза трамадола** не должна превышать 8 мг/кг массы тела ребенка или не более 400 мг в сутки, расчет проводится по наименьшему значению. Тримеперидин** противопоказан у пациентов до 2 лет, у пациентов детского возраста старше 2 лет разовая доза 3-10 мг.*

*7 и более баллов по шкале ЦРШ (очень сильная и нестерпимая боль по ВРШ) - при болевом синдроме сильной интенсивности, не купируемом другими лекарственными средствами возможно применять морфин** 10 мг подкожно, максимальная суточная доза 50 мг (у детей максимальная суточная доза 15 мг) [35].*

Обезболивание в стационаре проводится с учетом анальгезии, выполненной службой скорой медицинской помощи.

- Пациентам с выраженными когнитивными нарушениями, при отсутствии

противопоказаний, **рекомендуется** ввести парацетамол** или НПВП в стандартной дозировке уже при поступлении в ПО [139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с переломами ППОБК в периоперационном периоде **рекомендуется** выполнять периферические блокады нервов (введение лекарственных препаратов в область периферического нерва) в качестве компонента мультимодальной стратегии обезболивания [32, 83, 119, 134, 199, 232].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1) – для взрослых

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4) – для детей

Комментарии: *преимущества выполнения регионарных блокад (введение лекарственных препаратов в область периферического нерва) включают уменьшение интенсивности боли, риска делирия, риска респираторных инфекций и времени иммобилизации. Крупные исследования подтверждают сокращение продолжительности пребывания в стационаре без увеличения числа осложнений, связанных с регионарной аналгезией. В настоящее время имеется большая доказательная база в поддержку использования любого из трех основных периферических блоков (блок бедренного нерва (FB); блок подвздошной фасции (FIB); блокада перикапсулярной группы нервов (PENG block)).*

Выбор того или иного метода должен зависеть от наличия или отсутствия противопоказаний, а также от особеностей реабилитации в послеоперационном периоде. Например, потенциал необходимой двигательной активности пациента в ближайшем послеоперационном периоде, а также технические аспекты выполнения блокад (введение лекарственных препаратов в область периферического нерва), такие как опыт врача-анестезиолога-реаниматолога или же наличие ультразвукового оборудования для обеспечения безопасности выполняемой пункции.

Периферические блокады нервов и межфасциальных пространств в поверхностных и сжимаемых локализациях считаются низкорисковыми для осложнений и не требуют прекращения антикоагулянтной поддержки пациента перед выполнением блока. Рекомендуется использовать ультразвуковую навигацию для снижения риска непреднамеренной пункции сосудов и повышении эффективности обезболивания. В обзоре Cochrane, включавшем более 3000 пациентов в 49 РКИ, было только одно

сообщение о повреждении нерва после выполнения блокады [83].

Таблица 1. Сравнение распространенных регионарных блокад при переломах проксимального бедра

	Блок бедренного нерва (FB)	**Блок подвздошной фасции (FIB)**	**Блокада перикапсулярной группы нервов (PENG block)**
Эффективность аналгезии	Эффективен	Эффективен	Эффективен
Риск развития системной токсичности местных анестетиков	Для эффективного блока требуется небольшое количество анестетика. Однако, существуют анатомические риски в связи с близким расположением сосудов. Рекомендуется использование ультразвуковой навигации	Требуются большие дозы местного анестетика. Риск системной токсичности средний.	Низкий риск
Уровень моторной блокады конечности	Высокий	Высокий при распространении анестетика на бедренный нерв	Низкий
Риск повреждения сосудов и развития кровотечений	Высокий	Средний	Низкий
Риск повреждения нерва	Высокий	Низкий	Низкий
Вовлечение кожного нерва в блок	Возможен	Да	Нет

3.6 Хирургическое лечение

3.6.1 Предоперационный период

- Длительность предоперационного периода **рекомендуется** минимизировать (у пациентов давностью травмы менее 24 часов наиболее оптимальна - 6-8 часов с момента поступления в стационар), но не превышать 48 часов. Необходимо учитывать, что выполнение эндопротезирования в ночное время приводит к увеличению числа осложнений, поэтому операции эндопротезирования **рекомендуется** выполнять только в дневное время, подготовленными бригадами [107, 177]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** приоритизация пациентов с ППОБК и проведение им оперативного вмешательства в максимально короткие сроки с момента поступления в стационар после полноценной их подготовки, что позволяет минимизировать частоту тромбоэмболических, гипостатических, дыхательных и кардиальных осложнений [107, 177].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** выполнение остеосинтеза при чрезвертельных, межвертельных, подвертельных переломах у пациентов старше 60 лет не позднее 48 часов после поступления в стационар (при отсутствии медицинских противопоказаний), что позволяет минимизировать частоту тромбоэмболических, гипостатических, дыхательных и кардиальных осложнений [107, 177].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** выполнение остеосинтеза или эндопротезирования переломов ШБК у пациентов старше 60 лет не позднее 48 часов после поступления в стационар (при отсутствии медицинских противопоказаний), что позволяет минимизировать частоту тромбоэмболических, гипостатических, дыхательных и кардиальных осложнений [107, 177].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Любая задержка хирургического лечения ведет к усугублению соматического состояния пациента и повышению риска возникновения интра- и послеоперационных осложнений, к росту внутрибольничной смертности и смертности в течение первого года после травмы [144]. Таким образом, координация действий персонала ПО, травматолого-ортопедического отделения стационара, отделения интенсивной терапии, врачей-консультантов должна быть направлена на коррекцию имеющейся соматической патологии пациента и проведение экстренного хирургического лечения в максимально короткий срок с момента травмы. Кроме того, с удлинением предоперационного койко-дня растет общий и послеоперационный койко-день, а также показатель повторной госпитализации в течение месяца [144].*

Фактически все пациенты с ППОБК старше 60 лет имеют сопутствующие заболевания разной степени компенсации; так до 70% пожилых пациентов с ППОБК могут иметь анестезиолого-операционный риск по ASA 3-4 [155], поэтому при необходимости проведения интенсивной предоперационной подготовки пациенты должны быть госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Необходимо помнить, что операция, проведенная в максимально короткие сроки от момента поступления, позволяет снизить количество критических осложнений и значимо увеличить выживаемость в этой группе пациентов. Так, по данным Jean-Pierre P., операция, выполненная в первые часы после получения травмы, позволяет снизить летальность на 70-80% [98]. Основная задача врача-анестезиолога-реаниматолога в процессе лечения больных с ППОБК лежит в оценке риска оперативного вмешательства и профилактике кардиальных, инфекционных и летальных осложнений при использовании результатов минимального обследования пациентов.

- Проведение анестезии всем пациентам **рекомендуется** по истечении 6 часов после приема пищи, и двух часов после приема жидкости (все окрашенные жидкости относятся к пище), с целью предотвращения аспирации содержимого желудка [159].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при сборе анамнеза необходимо выяснить обстоятельства получения травмы (если пациент сообщает, что падение произошло в результате потери сознания - необходимо исключить острую неврологическую или сердечно-сосудистую патологию). Необходимо обратить внимание на аллергоанамнез, длительный прием лекарственных средств; особое внимание должно быть уделено постоянному приему антитромботических средств так как это может отсрочить выполнение оперативного вмешательства или повлиять на выбор метода анестезии.*

Отдельного внимания у пациентов старческого возраста заслуживает оценка белково-энергетической недостаточности (для чего необходима оценка концентрации общего белка в крови, определение индекса массы тела), что потребует повышенного внимания к данной группе больных в периоперационном периоде [38].

По итогам осмотра врач-анестезиолог-реаниматолог делает заключение о возможности выполнения оперативного вмешательства.

Степень анестезиолого-операционного риска определяется по ASA (Приложение Г2), с обязательным указанием ее в истории болезни.

Для решения вопроса о тактике лечения пациентов при нижеперечисленных состояниях показано:

- Острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда) [23] – прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный.

- Тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца (АВ блокада II-III ст., тахиформа фибрилляции предсердий свыше 120 в мин.) – перевод в отделение интенсивной терапии для стабилизации состояния.

- Декомпенсация сахарного диабета (глюкозурия, кетонурия) – перевод в отделение интенсивной терапии, прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный.

- Сенильные психозы (агрессия к окружающим, утрата навыков самообслуживания, галлюциноз, бредовые расстройства) – прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный.

- Наличие острой хирургической патологии – прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный.

- Венозные тромбозы с эпизодом ТЭЛА – прием (осмотр, консультация) врача сердечно-сосудистого хирурга первичный.

- Хроническая почечная недостаточность, требующая экстракорпоральной детоксикации – прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный для проведения операции в междиализный период (не ранее 6 часов от последней процедуры).

- Острая анемия, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70-80 г/л – перевод в отделение интенсивной терапии, трансфузия (переливание) эритроцитсодержащих компонентов. При хронической анемии трансфузия (переливание) эритроцитсодержащих компонентов назначают только для коррекции дыхательной и/или сердечно-сосудистой недостаточности, обусловленных анемией и не поддающихся основной патогенетической терапии [Приказ МЗ РФ от 02.04.2013 N 183н].

Консервативное лечение проводят при отказе пациента или, при юридически установленной недееспособности пациента, - его опекунов от оперативного вмешательства.

При функциональном классе анестезиологического риска IV-V по ASA, учитывая тяжесть сопутствующей патологии, высокую вероятность декомпенсации сердечно-сосудистой и дыхательной систем пациента при отмене или переносе сроков операции, принимается решение об оперативном вмешательстве по жизненным показаниям. Решение об оперативном вмешательстве по жизненным показаниям принимается консилиумом в составе трех специалистов: врач-травматолог-ортопед, врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-терапевт.

Противопоказания к операции или необходимость переноса сроков оперативного вмешательства должны определяться консилиумом в составе трех специалистов: врач-травматолог-ортопед, врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-терапевт с четким и подробным отражением в истории болезни причин проведения консилиума. Острый инфаркт миокарда в анамнезе, в том числе перенесенный в ближайшие дни перед травмой после проведенной ангиографии со стентированием и ангиопластикой, не является противопоказанием к проведению оперативного лечения по срочным показаниям. В случае наличия у пациента с ППОБК острого нарушения мозгового кровообращения решение об оперативном вмешательстве принимается консилиумом исходя из прогноза течения инсульта и текущего состояния пациента.

3.6.2 Анестезия

- Взрослым пациентам с ППОБК **рекомендуется** использовать спинальную анестезию, так как этот метод обезболивания позволяет сниизить интраоперационную кровопотерю, избежать введения опиоидов, облегчить процесс ранней активизации пациента [54, 127, 164, 193].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Анализ применения интратекальных методик показал снижение частоты развития не только тромбоэмболических, но и респираторных осложнений и летальных исходов в послеоперационном периоде [140, 164].*

Особое внимание уделяется пациентам, постоянно принимающим антитромботические средства, так как это может повлиять на выбор метода анестезии (см. Приложение А3.3). При наличии противопоказаний к спинальной анестезии выполняется общая анестезия.

- Взрослым пациентам, которым не может быть выполнена спинальная анестезия, для анестезиологического обеспечения операции **рекомендуется** проведение комбинированного эндотрахеального наркоза или тотальной внутривенной анестезии. На двухмесячную выживаемость пациентов не оказывает влияние выбор методики анестезии [84, 110, 127, 193].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Интраоперационно должен проводиться мониторинг [58].*

Таблица 2. Интраоперационный мониторинг у пациентов с ППОБК.

Минимальный	Факультативный

Постоянное присутствие врача-анестезиолога-реаниматолога	Инвазивный мониторинг артериального давления
Регистрация электрокардиограммы	Транспищеводная эхокардиография
Неинвазивное измерение артериального давления на периферических артериях	Мониторинг биспектрального индекса (BIS)
Пульсоксиметрия	Мониторинг церебральной сатурации
Капнография	

Во время проведения оперативного вмешательства обязательно требуется катетеризация мочевого пузыря и оценка темпа диуреза. При составлении инфузионной программы нужно учитывать расстройства электролитного баланса. Необходима строгая коррекция эпизодов нарушения гемодинамики.

Обязателеньно исследование уровня общего гемоглобина в крови и его коррекция при HGB ≤70 г/л.

3.6.3 Методики, используемые при хирургическом лечении взрослых пациентов.

*Хирургическое лечение пациентов старше 60 лет проводят с целью восстановления опороспособности конечности уже в раннем послеоперационном периоде и возможности максимально ранней активизации и реабилитации; для этого применяют либо имплантаты обеспечивающие динамическую фиксацию костных отломков (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***, винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***), либо эндопротезы ТБС тотальные***.*

Целью хирургического лечения пациентов моложе 60 лет является возможность ранней активизации и реабилитации с полным восстановлением антропометрических характеристик конечности; для этого используют статическую фиксацию и отсроченную нагрузку весом тела при переломах вертельной области, динамическую фиксацию - при переломах ШБК.

*При динамической фиксации сохраняется подвижность элементов конструкции, введенных в фрагмент шейки и головки БК, относительно штифта (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***) или накостной пластины (винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами,*

*нерассасывающаяся, нестерильная***), что позволяет обеспечить полную нагрузку весом тела сразу после операции (при чрезвертельных переломах и при переломах ШБК у пациентов старше 60 лет и при переломах ШБК у пациентов моложе 60 лет должен быть использован именно этот вариант).*

*При статической фиксации шеечный элемент (элементы) блокируется и становится неподвижным относительно интрамедуллярного штифта (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***) или динамического бедренного винта (винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***), при этом нагрузка весом тела должна быть отсрочена не менее, чем на 8-10 недель (у пациентов моложе 60 лет при нестабильных чрезвертельных переломах должен быть использован этот вариант).*

Переломы головки бедренной кости Pipkin I-IV

- У пациентов моложе 60 лет при переломах головки БК **рекомендуется** применять следующие методы лечения:

При переломах головки дистальнее ямки головки бедренной кости (Pipkin I) - удаление фрагмента головки, в том числе артроскопическое. Операция удаления фрагмента головки может быть выполнена в плановом порядке.

При переломах проксимальнее ямки головки бедренной кости (Pipkin II) - остеосинтез фрагментов головки при помощи канюлированных компрессирующих винтов (винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, стерильный***) с возможностью субхондрального их погружения.

При переломах головки, сочетающихся с переломами шейки бедренной кости (Pipkin III), - первичное ЭТСТ***.

При переломах головки бедренной кости, сочетающихся с переломами вертлужной впадины (Pipkin IV), выбор метода лечения определяется типом перелома головки БК. При переломах головки дистальнее ямки головки бедренной кости производят удаление фрагмента головки и остеосинтез фрагментов вертлужной впадины. При переломах проксимальнее ямки головки БК **рекомендуется** выполнять остеосинтез фрагментов головки и вертлужной впадины [74, 78].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3)

- У пациентов старше 60 лет при переломах типа Pipkin I **рекомендуется** удаление фрагмента головки бедренной кости, при переломах типа Pipkin II-III - ЭТСТ***

в соответствии с Алгоритмом выбора тактики лечения переломов головки бедренной кости (см. Приложение Б2). При переломах типа Pipkin IV **рекомендуется** выполнить остеосинтез перелома вертлужной впадины и ЭТСТ*** с использованием бесцементной или гибридной фиксации. Выбор типа фиксации компонентов эндопротеза определяется видом перелома, качеством фиксации костных отломков, степенью выраженности остеопороза [74, 78].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3)

Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с переломами головки БК приведен в ***Приложении Б2.***

Медиальные переломы GardenI-II, Pauwels I

- К переломам ШБК типа Garden I-II (Pauwels I) относят вколоченные переломы с вальгусным смещением и переломы без смещения отломков. Эти типы переломов ШБК характеризуются благоприятным прогнозом консолидации отломков ввиду их стабильности и минимальных нарушений кровоснабжения головки БК [139]. Тем не менее, из-за высокого (31%) риска вторичных смещений **рекомендуется** применение активной хирургической тактики с остеосинтезом костных фрагментов [65].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3)

- При остеосинтезе преломов ШБК типов Garden I и II **рекомендуется** использовать введенные параллельно спонгиозные канюлированные винты (винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***) с шайбами, системой динамического бедренного винта (винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***), три винта костных динамических, введенных параллельно, фиксированных в пластине (винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***). [147].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Мета-анализ результатов 25 рандомизированных контролируемых исследований, включавший оценку исходов лечения 4925 пациентов, не выявил преимуществ спонгиозных канюлированных винтов (винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***) по отношению к динамическому бедренному винту (винт костный динамический***) [147]. По данным публикаций [7, 148] три винта костных динамических***, введенных параллельно, фиксированных в пластине (винт костный динамический***,*

*пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***) при остеосинтезе преломов ШБК типа Garden I-II имеют преимущество перед всеми остальными фиксаторами за счет деротационной и угловой стабильности конструкции.*

Алгоритм выбора тактики лечения переломов шейки бедренной кости приведен в ***Приложении Б3****.*

- **Не рекомендуется** использовать трехлопастные гвозди или Г-образные пластины (пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***) для фиксации костных отломков при медиальных переломах ШБК без смещения [32].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3)

Медиальные переломы типа Garden III-IV (Pauwels II-III)

К медиальным переломам Garden III-IV (Pauwels II-III) относят переломы ШБК с неполным варусным и/или полным смещением с разобщением отломков. Такие переломы имеют неблагоприятный прогноз сращения вследствие нарушения кровоснабжения головки БК, однако у пациентов моложе 60 лет возможно выполнение остеосинтеза по экстренным показаниям.

- Пациентам моложе 60 лет **рекомендуется** выполнять остеосинтез с использованием трех спонгиозных канюлированных винтов (винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***), системы динамического бедренного винта (винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***), или трех винтов костных динамических, введенных параллельно, фиксированных в пластине (винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***). Доказаны одинаковые исходы результатов применения трех спонгиозных канюлированных винтов (винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***) и системы динамического бедренного винта (винт костный динамический***) (даже без дополнительного деротационного винта) [203]. Три винта костных динамических***, введенных параллельно, фиксированных в пластине (винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами,

нерассасывающаяся, нестерильная***) имеют преимущество за счет осевой и ротационной стабильности винтов в пластине [7, 147, 148].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Фиксацию тремя винтами костными динамическими***, введенными параллельно, фиксированными в пластине (винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***) при переломах Garden III, **рекомендуется** рассматривать, как возможную альтернативу эндопротезированию (эндопротезирование ортопедическое тазобедренного сустава) у пациентов с высоким риском возникновения осложнений эндопротезирования [7, 148].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Оценка результатов исследований остеосинтеза тремя винтами костными динамическими***, введенными параллельно, фиксированными в пластине (винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***) при переломах Garden III у пациентов старше 60 лет продемонстрировала частоту осложений 13%, при этом у 60% пациентов с несращением перелома ШБК, головка БК сохраняла свою жизнеспособность и в сочетании с металлоконструкцией выполняла функцию «биопротеза», что позволило исключить появление болей, функциональных нарушений, в связи с чем больные отказывались от проведения ревизионных операций [7, 148].*

- Пациентам с переломами с ШБК типа Garden III и IV старше 60 лет **рекомендуется** выполнять эндопротезирование (эндопротезирование ортопедическое тазобедренного сустава) [47, 66, 76, 100, 105, 165, 166].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Рандомизированные проспективные исследования и мета-анализ РКИ [47, 66, 76, 100, 105, 165, 166] сравнения результатов эндопротезирования*** (биполярного и/или тотального) и остеосинтеза (введенными параллельно тремя спонгиозными канюлированными винтами (винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***) или системой DHS (винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***) при лечении переломов типа Garden III и IV у пожилых пациентов показали, что доля осложнений после*

выполнения остеосинтеза ШБК составила от 34.4% до 50%, что потребовало выполнения повторных операций в 30-43% наблюдений. Лучшие результаты наблюдались у пациентов, которым было выполнено эндопротезирование (частота повторных операций, выраженность болевого синдрома, субъективная удовлетворенность пациента качеством жизни после операции, функциональные результаты и частота развития осложнений).

Эндопротезирование (эндопротезирование ортопедическое тазобедренного сустава) в качестве метода хирургического лечения можеть быть выбрано при неспособности пациента ходить с дозированной нагрузкой в послеоперационном периоде.

Приведенные исследования [47, 66, 76, 100, 105, 165, 166] показали отсутствие статистически значимых различий в уровне смерности в первые 12 месяцев после операции остеосинтеза или эндопротезирования (эндопротезирование ортопедическое тазобедренного сустава), однако, несмотря на отсутствие различий в уровне смертности при остеосинтезе и эндопротезировании (эндопротезирование ортопедическое тазобедренного сустава) (61/226 и 63/229, p = 0.91), определена тенденция к увеличению выживаемости при остесинтезе у более возрастных и менее активных пациентов.

Эндопротезирование тазобедренного сустава

- Эндопротезирование тазобедренного сустава тотальное при нестабильном переломе ШБК **рекомендуется** проводить пациентам, которые могут передвигаться самостоятельно, при отсутствии выраженных нарушений когнитивных функций. Пациентам старческого возраста, с выраженными когнитивными нарушениями **рекомендуется** выполнять гемиэндопротезирование тазобедренного сустава (эндопротез головки бедренной кости металлический ***, компонент эндопротеза головки бедренной кости биполярный ***, ножка эндопротеза бедренной кости с "пресс-фит" фиксацией***, ножка эндопротеза бедренной кости непокрытая, однокомпонентная***, цемент костный, не содержащий лекарственные средства***, цемент костный, содержащий лекарственные средства***) [91, 105, 124, 194].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)

- У группы функционально активных пациентов старше 60 лет, с активным образом жизни до травмы, **рекомендуется** выполнять эндопротезирование тазобедренного сустава тотальное, так как оно сопровождается лучшими функциональными результатами и меньшей интенсивностью болевого синдрома в сравнении с монополярным

(однополюсным) или биполярным эндопротезированием [91, 105, 124, 194]. Существенной разницы в таких показателях, как смертность, длительности пребывания в стационаре и степень достижения уровня преморбидной активности выявлено не было [91, 105, 124, 194].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Сравнительная оценка результатов тотального и гемиэндопротезирования у пациентов с переломами ШБК старше 70 лет показала, что монополярное (однополюсное) эндопротезирование **рекомендуется** выполнять пациентам с низким уровнем двигательной активности, когнитивной дисфункцией, тяжелой соматической патологией. Гемиэндопротезирование, в сравнении с ЭТСТ, характеризуется сокращением длительности операции, более низкой интраоперационной кровопотерей, низким риском вывихов эндопротеза [88, 194].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Таким образом, при выборе типа эндопротеза следует оценивать каждого пациента индивидуально. При высокой физической активности пациента необходимо использовать ЭТСТ. Пациентам, у которых претравматическая низкая двигательная активность не оправдывает операцию тотального эндопроотезирования, связанную с большей травматичностью и длительностью, более высоким риском вывиха эндопротеза, следует выполнять гемиэндопротезирование.*

<u>Сравнение монополярного и биполярного гемиэндопротезирования</u>

- В случаях гемиэндопротезирования **рекомендуется** использовать монополярные (однополюсные) (эндопротез головки бедренной кости металлический***, ножка эндопротеза бедренной кости с "пресс-фит" фиксацией***, ножка эндопротеза бедренной кости непокрытая, однокомпонентная***, цемент костный, не содержащий лекарственные средства***, цемент костный, содержащий лекарственные средства***). и биполярные эндопротезы (эндопротез головки бедренной кости металлический***, ножка эндопротеза бедренной кости с "пресс-фит" фиксацией***, ножка эндопротеза бедренной кости непокрытая, однокомпонентная***, цемент костный, не содержащий лекарственные средства***, цемент костный, содержащий лекарственные средства***). [49, 50, 62, 66, 90, 99, 160]

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Рандомизированные исследования показали, что как ранние, так и отдаленные результаты монополярного (однополюсного) и биполярного*

гемиэндопротезирования у пациентов с нестабильными (со смещением) переломами ШБК не имеют принципиальных отличий.

Рандомизированные иследования посвященные сравнению результатов монополярного (однополюсного) и биполярного гемиэндопротезирования при лечении переломов ШБК со смещением, показали эквивалентность функциональных и рентгенологических результатов, не выявив значимых преимуществ одних эндопротезов перед другими. Мета-анализ смертности через шесть месяцев и один год после операции не показал статистически значимой разницы между монополярным (однополюсным) и биполярным гемиэндопротезированием [49, 50, 62, 66, 90, 99, 160].

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием ацетабулярных компонентов с двойной мобильностью

- Использование эндопротезов с двойной мобильностью (эндопротез тазобедренного сустава тотальный с парой трения металл-полиэтилен***) **рекомендуется** при лечении пациентов с высоким риском вывиха эндопротеза (например, при последствиях ОНМК, нервно-мышечных заболеваниях, умеренной и тяжелой деменции, эпилепсии, других нейродегенеративных заболеваниях) [60, 112].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *В эндопротезах с двойной мобильностью (эндопротез тазобедренного сустава тотальный с парой трения металл-полиэтилен***) головка эндопротеза движется в полиэтиленовом вкладыше (вкладыш для ацетабулярного компонента эндопротеза тазобедренного сустава, не ограничивающий движения, полиэтиленовый***), который, в свою очередь двигается в неподвижном ацетабулярном компоненте (Компонент эндопротеза тазобедренного сустава ацетабулярный металлический***).*

Системы с двойной мобильностью чаще используют при лечении переломов ШБК, опухолях и ревизионных операциях; в ряде исследований [60, 73, 112] установлено, что применение компонентов с двойной мобильностью приводит к низкой частоте (0%-0.88%) вывихов после эндопротезирования. Казалось бы, две пары трения обуславливают необходимость более частых ревизионных вмешательств, обусловленных износом компонентов, однако по данным Национального регистра эндопротезирования Австралии, частота ревизий компонентов с двойной мобильностью и эндопротезов традиционной конструкции одинакова [37].

Тип фиксации компонентов эндопротеза

- Для взрослых пациентов с ППОБК **рекомендуется** использовать тотальные эндопротезы*** цементного и бесцементного типа фиксации для обеспечения ранней нагрузки на оперированную конечность [67, 75, 115, 172, 188, 138].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Рандомизированные клинические исследования не обнаружили существенного различия в результатах тотального эндопротезирования с различными типами фиксации компонентов [68, 76, 116, 173, 189], кроме некоторого превосходства цементного типа фиксации в функциональных результатах через год после операции и меньшей интенсивности болевого синдрома через 3 месяца, 1 и 2 года после операции [138].*

*При использовании компонентов эндопротеза*** с бесцементной фиксацией у пациентов старше 70 лет - выше риск возникновения перипротезных переломов во время операции и в послеоперационном периоде, ниже функциональные показатели через 6 недель [138, 188].*

Пары трения эндопротезов

- При тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава **рекомендуется** применение пар трения: керамика-полиэтилен, металл-полиэтилен, керамика-керамика [120, 200].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств -1)

- У пациентов с ППОКБ **не рекомендуется** использование пары трения металл-металл для предотвращения ранней нестабильности компонентов эндопротеза [120, 200]. **Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств -1)**

Комментарии: *У пациентов моложе 45 лет целесообразно применение пар трения с использованием керамики.*

По данным рандомизированных исследований и анализам данных национальных регистров пары трения с использованием керамики имеют некоторое преимущество перед парой трения металл-полиэтилен в связи со снижением остеолизиса, асептического расшатывания и более низкой частотой ревизий [29, 95, 200].

Доступы

При эндопротезировании ортопедическом тазобедренного сустава у пациентов с переломами ШБК **рекомендуется** выполнение антеролатерального доступа [180]. **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)**

При эндопротезировании ортопедическом тазобедренного сустава у взврослых пациентов с переломами ШБК **рекомендуется** выполнение переднего доступа [61]. **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)**

При эндопротезировании ортопедическом тазобедренного сустава у пациентов с переломами ШБК **рекомендуется** использование трансглютеального и дорсального доступов, хотя использование последнего приводит к более высокой частоте послеоперационных вывихов у этой группы больных [42]. **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)**

Дренирование послеоперационной раны

Комментарии: *Мета-анализы исследований, посвященных сравнительному изучению результатов эндопротезирования с и без активного дренирования послеоперационной раны, показали отсутствие различий между этими двумя группами (частоты развития инфекционных осложнений и возникновения послеоперационых гематом) [106, 205]. В тоже время эти мета-анализы показали достоверно значимое увеличение числа гемотрансфузий при использовании дренажей. Других различий между двумя группами выявлено не было [106, 205].*

Стабильные чрезвертельные переломы

- В качестве метода выбора при лечении стабильных чрезвертельных переломов **рекомендуется** остеосинтез системой DHS (винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***). [31, 192, 195].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Преимуществ методики остеосинтеза DHS над стержнями проксимальными бедренными (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***) выявлено не было, однако установлено, что при фиксации стабильных чрезвертельных переломов при помощи DHS объем кровопотери и длительность операции были меньше, по сравнению с применением стержней проксимальных бедренных [31, 192, 195].*

К стабильным чрезвертельным переломам относят переломы типа 31А1.2 по АО/ОТА с возможностью обеспечения медиальной опоры (малый вертел интактен). Рентгенологическим критерием стабильности является прерывание медиального кортикального слоя только на одном уровне [182].

*Костные отломки при стабильных чрезвертельных переломах могут быть фиксированы как при помощи накостного фиксатора (DHS) (винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***), так и с помощью штифта проксимального бедренного, конструкция которых позволяет трансформировать срезающие силы на линии перелома в силы межфрагментарной компрессии [135].*

*Более того, в соответствии с обзором британского гайдлайна NICE [139], имплантация стержней проксимальных бедренных (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***) сопровождалась более высокой частотой как возникновения интраоперационных переломов БК, так и периимплантных переломом в отдаленном послеоперационном периоде [71].*

У пациентов старше 60 лет при стабильных чрезвертельных переломах (АО/ОТА 31А1.2), при наличии третьей стадии коксартроза ***рекомендуется*** *выполнять эндопротезирование при возможности установки первичной ножки эндопротеза. При невозможности установки первичной ножки эндопротеза* ***рекомендуется*** *выполнять остеосинтез.*

Нестабильные чрезвертельные переломы

- При нестабильном характере чрезвертельного перелома **рекомендуется** применение интрамедуллярного блокируемого остеосинтеза стержнем проксимальный бедренным (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***) [31, 109, 117, 191, 196].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *К нестабильным чрезвертельным переломам относят переломы 31А1.3, 31А2 [139] по классификации АО/ОТА; такие переломы характеризуются оскольчатым характером с повреждением медиальной опоры.*

При оценке результатов остеосинтеза при помощи DHS и стержней проксимальных бедренных нестабильных чрезвертельных переломов с отрывом малого вертела, но без вовлечения подвертельной зоны (АО/ОТА 31А1.3, 31А2) были выявлены преимущества стержней проксимальных бедренных (стержень

*интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***) [117, 191, 196]. Кроме того, проведение остеосинтеза стержнем проксимальным бедренным (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***) сопровождается лучшими функциональными результатами [191] и более коротким периодом восстановления функции и опороспособности травмированной конечности [117].*

*Для профилактики периимплантных переломов желательно использовать версии стержней проксимальных бедренных (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***) длиной не менее 210 мм, так как длинные гвозди имели тенденцию к меньшему риску перелома, хотя разница не была статистически значимой. [141].*

*У пациентов старше 60 лет при использовании стержней проксимальных бедренных (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***) с шеечным элементом в виде спирального клинка риск прорезывания имплантата ниже [92, 149, 179, 184].*

Имплантаты могут быть установлены в двух вариантах:

1. ***Динамическом**, при котором после установки сохраняется подвижность шеечного элемента относительно штифта.*
2. ***Статическом**, при котором после установки шеечный элемент блокируется и становится неподвижным относительно интрамедуллярного штифта (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***).*

*Особенностью консолидации нестабильных вертельных переломов является коллапс зоны перелома и возможное укорочение нижней конечности, поэтому для максимального сохранения топографо-анатомических соотношений у пациентов моложе 60 лет целесообразно выполнение внутрикостной фиксации стержнем проксимальный бедренным (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***) в статическом варианте. После установки стержня проксимального бедренного (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***) в статическом варианте нагрузка весом тела должна быть разрешена не ранее, чем через 8-10 недель после операции. Пациентам старше 60 лет показан динамический тип остеосинтеза.*

Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с переломами вертельной области приведен в ***Приложении Б4****.*

Подвертельные АО/ОТА 32-А/В/С.1, поперечные и реверсивные косые межвертельные переломы (АО/ОТА 31-А3)

С целью фиксации костных отломков при подвертельных переломах и переломах типа 31А.3 **рекомендуется** применение стержней проксимальных бедренных (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***) [32, 139, 174, 175, 204].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Результаты большинства исследований отражают очевидные преимущества фиксации нестабильных чрезвертельных и подвертельных переломов стержнями проксимальными бедренными (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***) [174, 204]. Применение стержней проксимальных бедренных (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***) также характеризуется более низкой частотой развития осложнений, лучшим функциональным результатом и более быстрым периодом восстановления [174, 204]. Установка накостного фиксатора (винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***) сопряжена с высоким риском вторичного смещения отломков и потерей прочности фиксации, в частности, при сравнении интрамедуллярного и накостного типов фиксации, последние характеризовались, более высокой кровопотерей, длительностью операции и частотой ревизионных вмешательств [170].*

*Установка короткой версии стержней проксимальных бедренных (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***) при переломе типа 31.А.3 и подвертельных переломах сопровождается высоким риском развития периимплантного перелома, поэтому, дистальный конец фиксатора (стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***) необходимо располагать на 0,5–2 см проксимальнее свода межмыщелковой ямки (линии Блюменсаата) [169].*

У пациентов старше 60 лет при поперечных и реверсивных косых межвертельных переломах (АО/ОТА 31-А3), при наличии третьей стадии коксартроза следует выполнять остеосинтез.

Базовые требования к имплантации металлоконструкций и компонентов эндопротезов приведены в приложении А3.1.

3.7 Лечение переломов ПОБК у детей

Основными принципами лечения являются: максимально возможное нивелирование потенциальных рисков развития асептического некроза, повреждение зоны роста проксимального эпифиза бедренной кости (по возможности), достижение анатомической репозиции фрагментов и стабильного остеосинтеза [217].

У детей при переломах типа II-IV по классификации Delbet без смещения фрагментов и переломах типа 31-M/3.1 I-III по классификации AO/OTA **рекомендуется** консервативное лечение с наложением кокситной гипсовой повязки. Стоит учитывать, что наложение кокситной повязки может приводить к различным осложнениям, и выбор лечения может быть склонен к хирургическому, а при переломах со смещением являться методом выбора [218, 219] .

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Удетей с переломами ПОБК на сегодняшний день отсутствует единое мнение как о выборе репозиции (открытая или закрытая), так и об оптимальных сроках её выполнении для предотвращения развития асептического некроза головки бедренной кости [202]. Однако большинство авторов убеждены, что выполнение репозиции и остеосинтеза фрагментов шейки бедренной кости в первые 24 часа после травмы значительно снижает риск возникновения асептического некроза [220-223]. Выбор закрытой или открытой репозиции зависит от степени смещения перелома и способности врача-хирурга достичь анатомической репозиции закрытым способом. Помимо этого, выполнение декомпрессии тазобедренного сустава путем пункции или капсулотомии снижает частоту развития асептического некроза [225, 226, 239].*

*На сегодняшний день существует достаточно большой арсенал металлоконструкций для выполнения остеосинтеза фрагментов шейки бедренной кости у пациентов детского возраста (спицы Кишнера, спицы с нарезкой на конце, системы DHS для детей, пластины с угловой стабильностью (проволока костная ортопедическая***, винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***)). Выбор импланта должен быть*

определен исходя из возраста ребенка, индекса массы тела, анатомо-антропоментрическими данными проксимального отдела бедра, типом перелома и опытом оперирующего врача-хирурга или врача-травматолога-ортопеда [227, 239].

При травматическом проксимальном остеоэпифизеолизе бедренной кости рекомендуется закрытая или открытая репозиция и остеосинтез винтами (винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***) [243].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

При авульсивных переломах большого и малого вертела **рекомендуется** применять в основном консервативное лечение, которое включает ограничение движений в течение 6 недель. Репозиция и внутренняя фиксация могут применяться при наличии значительного смещения отломка [241]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

У детей при переломах ПОБК **рекомендуется** проведение первичной открытой репозиции фрегментов шейки бедренной кости показано при переломах I типа по классификации Delbet и 31–E/2.1, 31-E/8.1-2 по классификации AO/OTA, а также давности травмы более 24 часов. Открытая репозиция обладает рядом таких преимуществ перед закрытой как лучшая визуализация зоны перелома, точность проведения репозиции, дренирующий эффект, лучшие функциональные исходы, а также меньший процент осложнений [229-231]

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)

3.8 Иное лечение

3.8.1. Периоперационная антибиотикопрофилактика

- В качестве основных препаратов для периоперационной антибиотикопрофилактики инфекции в области хирургического вмешательства при проведении хирургического лечения пациентов с ППОБК **рекомендуется** использовать цефазолин** [1], препаратами резерва (например при анафилактоидных реакциях в анамнезе, в стационарах, где MRSA часто вызывают раневую инфекцию) являются ванкомицин** [1], #клиндамицин** (режим дозирования см. таблица 3) [1].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При проведении профилактики с использованием цефазолина**, #клиндамицина** (режим дозирования см. таблица 3) **рекомендуется** осуществлять введение препаратов за 30-40 мин до начала оперативного вмешательства [1].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При проведении профилактики с использованием ванкомицина**, введение осуществляют капельно, в течение 60 мин. Начинают введение за 1,5 часа до начала оперативного вмешательства [1].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При любой операции при ППОБК всем пациентам **рекомендуется** проводить профилактику инфекции в области хирургического вмешательства [1].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При любой операции при ППОБК всем пациентам **рекомендуется** проводить ПАП в течение 24 часов [1, 176].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 3)

- При наличии факторов риска развития периимплантной инфекции **рекомендуется** антибиотикотерапия [176].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 3)

Таблица 3. Режим дозирования препаратов для периоперационной профилактики при ППОБК [1].

Вид или локализация операции	Рекомендуемый препарат	Доза для взрослого перед операцией *
Эндопротезирование, остеосинтез при ППОБК	Препарат выбора: Цефазолин**[1]	2,0 г, в/в
	Препараты резерва:	
	Ванкомицин**[1]	1,0 г, в/в
	#Клиндамицин**[1, 46]	0,9 г, в/в [46]

*Парентеральные цефазолин**, ванкомицин**, #клиндамицин** (режим дозирования см. таблица 3) могут быть введены в виде однократной дозы непосредственно перед операцией.

Комментарии: *Цель ПАП – создание в кровотоке и тканях концентрации антибактериального препарата системного действия, достаточной для предотвращения колонизации микроорганизмов, с учетом возможного развития резистентности у микроорганизмов. Выбор антибактериального препарата системного действия должен осуществляться с учетом рекомендаций врача-клинического фармаколога медицинской организации.*

Профилактическое назначение антибактериальных препаратов системного действия, как правило, оказывается неэффективным в тех ситуациях, когда сохраняется высокая вероятность повторной контаминации тканей в послеоперационном периоде, например:

- *у пациентов с трахеостомой;*

- *интубированных пациентов;*
- *у пациентов с постоянным мочевым катетером;*
- *у пациентов с катетерами, установленными в центральное венозное русло.*

- Пациентам с открытыми переломами типа II и типа III по Gustilo рекомендуется проведение антибактериальной терапии продолжительностью 72 часа после травмы [56].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *В случае открытых переломов профилактическое введение антибактериальных препаратов системного действия эффективно для предупреждения ранней инфекции. При этом АБ следует вводить как можно скорее после травмы, антибактериальным препаратом системного действия выбора является цефазолин**, однако пациентам с открытыми переломами типа II и типа III по Gustilo целесообразно расширение спектра назначаемых антибактериальных препаратов системного действия за счет Гр (-) возбудителей. В таких случаях у взрослых пациентов возможно рассматривать добавление к цефазолину** #гентамицина**(в дозе 6 мкг/кг 1 раз в сутки) [93, 183]. Альтернативой указанной комбинации у взрослых пациентов может быть #ампициллин+сульбактам** (в дозе 3,0 г каждые 8 часов в течение 3 суток) [186], последний, особенно актуален в случае риска развития клостридиальной инфекции. По мнению большинства исследователей при открытых переломах типа II и типа III по Gustilo введение антибактериальных препаратов системного действия не следует продолжать более 72 часов после травмы или не более 24 часов после закрытия мягкотканной раны [130].*

Информация о обязательном проведении антибиотикопрофилактики детям с ППОБК отсутствует и остается на усмотрение лечащего врача.

3.8.2 Тромбопрофилактика

- Всем пациентам с ППОБК **рекомендуется** проведение тромбопрофилактики ВТЭО [15, 39].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Тромбопрофилактика относится к неотложным мероприятиям и проводить её **рекомендуется** сразу после обращения больного, так как риск развития венозного тромбоза резко возрастает уже с момента получения травмы [15, 39].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Пациенты с ППОБК относятся к группе высокого риска развития ВТЭО ввиду характера самого перелома, вне зависимости от метода его лечения, поэтому, наряду с механической тромбопрофилактикой ВТЭО, этой категории пациентов показано проведение медикаментозной профилактики.*

К немедикаментозным средствам профилактики ВТЭО можно отнести:

- *Эластическую и/или перемежающуюся последовательную пневматическую компрессию нижних конечностей.*
- *Раннюю мобилизацию и активизацию больного.*
- *Лечебную физкультуру при переломе костей*

Следует использовать схему тромбопрофилактики для пациентов с высоким риском развития ВТЭО в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 56377-2015 «Клинические рекомендации (протоколы лечения) профилактика тромбоэмболических синдромов» [15].

У пациентов детского возраста при переломах нижних конечностей частота тромбоэболических осложнений составляет порядка 0,058%. В группу риска указанной доли вероятности развития эмболии входят подростки, имеющие перелом на уровне бедренной кости [233].

- **Рекомендуется** для пациентов с открытыми переломами ПОБК введение анатоксина столбнячного** - 10 ЕС (0,5 мл) для экстренной профилактики столбняка [25, 118].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *В соответствии с пп. 4156-4157 Санитарных правил и норм по профилактике инфекционных болезней (СанПиН 3.3686-21) экстренную профилактику столбняка проводят при любых травмах с нарушением целостности кожных покровов и слизистых оболочек. Экстренную профилактику столбняка проводят до 20 календарного дня с момента получения травмы [25]. Назначение препаратов для экстренной иммунопрофилактики столбняка проводится дифференцированно в зависимости от наличия документального подтверждения о проведении профилактической прививки или данных иммунологического контроля напряженности противостолбнячного иммунитета, а также с учетом характера травм.*

Экстренную иммунопрофилактику столбняка проводят в виде:

- *пассивной иммунизации или серопрофилактики иммуноглобулином человека противостолбнячным** (ПСЧИ), а при его отсутствии - антитоксином столбнячным** (ПСС);*
- *активно-пассивной профилактики, состоящей из одновременного введения в разные участки тела иммуноглобулина человека противостолбнячного** (а при его отсутствии - ПСС) и анатоксина столбнячного** (АС);*
- *экстренной ревакцинации анатоксином столбнячным** (или анатоксином дифтерийно-столбнячным** с уменьшенным содержанием антигенов - АДС-м) для стимуляции иммунитета у ранее привитых людей [25, 118].*

3.8.3 Ведение пациента в послеоперационном периоде

Пациентам с ППОБК с целью контроля витальных функций может потребоваться перевод в отделение реанимации или палату интенсивной терапии. Необходимость перевода пациента в отделение реанимации или палату интенсивной терапии определяет врач-анестезиолог-реаниматолог, проводящий анестезию.

В отделении реанимации или в палате интенсивной терапии должен быть обеспечена полноценная анальгезия и температурный комфорт.

Длительность пребывания пациента в отделении реанимации или в палате интенсивной терапии определяет врач-анестезиолог-реаниматолог.

Послеоперационное обезболивание у взрослых пациентов.

Медикаментозное обезболивание **рекомендуется** проводить в объеме, достаточном для обеспечения мобилизации пациентов через 24 часа после операции [89, 131, 161].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *С этой целью могут применяться парацетамол**, НПВП, опиоиды (трамадол**, морфин** при болевом синдроме сильной интенсивности, не купируемом другими лекарственными средствами) в зависимости от степени выраженности болевого синдрома по ЦРШ и ВРШ, аналогично схеме предоперационной анальгезии (см. Раздел 3.1.4. Анальгезия).*

В послеоперационном периоде возможно использование продленной эпидуральной анальгезии. Эпидуральная анальгезия может использоваться у этой группы пациентов в субанальгетических дозах без развития моторного блока при отсутствии противопоказаний для проведения регионарных методик. В зависимости от внутрибольничного протокола возможно применение мультимодальной анальгезии и регионарных блокад.

3.8.4 Принципы послеоперационного осмотра и лечения пациентов с ППОБК

Таблица 3. Оценка состояния пациента в послеоперационном периоде.

Элементы оценки состояния	Профилактика/ лечение
Делирий/ нарушение когнитивных функций	• Купирование болевого синдрома • Оптимизация окружения (при нарушении сна – прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный, минимизация фиксации, присутствие родственников у постели) • Доступность очков и слуховых аппаратов • Удаление катетеров • Контроль за повязкой на послеоперационной ране • Мониторинг синдрома отмены препаратов • Избегание назначения препаратов, использование которых у пожилых пациентов нежелательно (препараты по критериям Бирса, рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2015 г.) [35]
Периоперационная острая боль	• Оценка причин и интенсивности болевого синдрома • Купирование болевого синдрома должно проводиться в достаточном для конкретного пациента объеме
Контроль риска падений	• Доступность очков и слуховых аппаратов • Ранняя активизация с сопровождением медицинского персонала • Обеспечение пациента вспомогательными устройствами для ходьбы (ходунки, костыли), и обучение их правильному использованию
Способность и возможность приема пищи, полноценность физиологических отправлений	• Доступность челюстных протезов • Пищевые добавки (при наличии показаний) • Контроль регулярности физилогических отправлений • Контроль за регулярностью мочеиспускания после удаления уретрального катетера
Профилактика инфекции мочевыводящих путей, оценка необходимости сохранения уретрального катетера (ежедневная запись с обоснованием в истории болезни)	• Максимально раннее удаление уретрального катетера • Уход за катетером и использование уросептиков
Оценка состояния кожных покровов	• Ранняя актвизация • Регулярная смена подкладных впитывающих пеленок • Противопролежневый матрас • Уход за пролежневыми ранами

	• Поддержание адекватного питания

Делирий

Делирий является распространенным периоперационным осложнением ППОБК, приводящим не только к увеличению длительности нахождения пациента в стационаре и росту внутрибольничной смертности [126, 198], но и к повышению уровня смертности после выписки из стационара [139, 200].

- Для предотвращения развития периоперационного делирия у взрослых пациентов **рекомендуется** максимально раннее восстановление ментальных функций, чему способствуют соблюдение режима бодрствования и сна (наличие берушей, маска для сна), возвращение возможности полноценного общения больного с его близкими (наличие очков, слухового аппарата, зубных протезов, телефона, возможность посещения пациента родственниками), пациент должен быть одет (наличие сорочки) [126, 139, 198].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)

- У всех взрослых пациентов с ППОБК **рекомендуется** раннее выявление симптомов предделирия, позволяющее обеспечить раннее начало лечения этого осложнения и предотвращение его перехода в развернутую фазу, являющуюся жизнеугрожающим состоянием**.** [126, 139, 198].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** раннее удаление мочевого катетера, всем взрослым пациентам для профилактики периоперационного делирия [113].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Делирий в периоперационном периоде у пациентов с ППОБК возникает, в среднем, в 17% наблюдений и достигает иногда 51% [97]. Необходимо отметить, что профилактика и раннее лечение делирия способствуют снижению частоты его развития и тяжести его последствий.*

К факторам риска развития делирия относят пожилой возраст, наличие когнитивных нарушений или психогенной депрессии в анамнезе, некупированный болевой синдром, прием психолептиков, дегидратацию, электролитные нарушения, белково-энергетическую недостаточность, нарушения зрения и/или слуха, катетеризацию мочевого пузыря [125].

Факторы риска послеоперационного делирия:

- *возраст >65лет;*
- *хроническое снижение когнитивных функций, деменция;*

- *снижение зрения или слуха;*
- *тяжесть состояния пациента;*
- *необходимость нахождения в отделении реанимации или интенсивной терапии;*
- наличие очагов инфекции.

Основные симптомы периоперационного делирия (при появлении симптомов – прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный):

- *нарушение сознания (уменьшение ясности сознания, невозможность сосредоточиться, переключать внимание и концентрироваться);*
- *изменение мышления (снижение памяти, дезориентация, нарушения речи);*
- *психомоторные расстройства;*
- *нарушение сна (сбой циркадного ритма - днем пациент спит, ночью бодрствует).*

При отсутствии врача-психиатра в штате медицинской организации или отсутствии возможности организации консультации врачом-психиатром, входящим в штат медицинской организации, в течение 2-х часов после появления признаков делирия, необходимо вызвать психиатрическую специализированную выездную бригаду СМП.

Для вызова врача-психиатра лечащий врач (отделения реанимации или отделения травматологии) должен позвонить по телефону службы скорой медицинской помощи «103» и вызвать в стационар психиатрическую специализированную выездную бригаду СМП.

На следующий день после приезда психиатрической бригады курацию пациента должен начать врач-психиатр консультант медицинской организации и продолжать наблюдение ежедневно до выхода пациента из делирия. В том случае, если в штате стационара отсутствует врач-психиатр, выполняют повторные ежедневные вызовы бригады скорой психиатрической помощи до выхода пациента из делирия.

Перечень препаратов, применяемых для лечения послеоперационного делирия у взрослых пациентов (должно быть обеспечено наличие в аптеке многопрофильного стационара):

*Галоперидол** раствор для внутривенного и внутримышечного введения; капли для приема внутрь (начинать с приема перорально) [128].*

*Дроперидол** раствор для для внутривенного и внутримышечного введения (более подходит в случаях, когда необходимо более быстрое начало действия и больший уровень седации) [128].*

3.8.5 Анемия

Длительно текущая компенсированная анемия чрезвычайно распространена у пациентов, получивших ППОБК; так, более 80% таких пациентов имеют концентрацию гемоглобина менее 110 г/л [52].

- **Рекомендуется** переливание эритроцитсодержащих компонентов при концентрации гемоглобина ниже 70-80 г/л, так как это приводит к лучшим клиническим результатам, в сочетании со снижением рисков, характерных для гемотрансфузии [51, 53].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Результаты исследований последних лет позволили пересмотреть тактику коррекции уровня гемолгобина крови. Раньше целевым порогом была концентрация 90-100 г/л, однако, сейчас, в соответсвии с новейшими клиническими рекомендациями Американской ассоциации гематологов, обзором базы данных Cochrane, приказом Минздрава РФ от 02.04.2013 N 183н, целевым уровнем концентрации гемоглобина для переливания эритроцитсодержащих компонентов является 70-80 г/л [19, 51, 53, 54].*

- Взрослым ациентам, перенесшим хирургическое вмешательство по поводу ППОБК, **рекомендуется** назначение препаратов железа в послеоперационном периоде по показаниям с целью повышения уровня концентрации гемоглобина [178].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Систематические обзоры и мета-анализы демонстрируют, что периоперационное применение внутривенных препаратов железа, в частности железа карбоксимальтозата**, у пациентов травматолого-ортопедического профиля старше 14 лет, и/или Железа (III) гидроксид полимальтозат** детям старше 4 мес особенно в послеоперационном периоде, является эффективной альтернативой переливанию крови, т. к. уменьшает долю пациентов, которым было выполнено переливание крови, снижает объем эритроцитарной массы при переливании, приводит к снижению частоты развития инфекционных осложнений, но не приводит к изменению уровня смертности. Дозировка препаратов рассчитывается индивидуально в соответствии с инструкцией [102, 178].*

3.8.6 Остеопороз

Низкоэнергетические ППОБК являются маркерами системного остеопороза, лечение которого должно быть начато (или продолжено) в ближайшие сутки после оперативного вмешательства [27].

Диагностику и медикаментозное лечение системного остеопороза следует проводить в соответствии с клиническими рекомендациями: «Остеопороз» [26].

В выписном эпикризе пациенту должна быть рекомендована консультация специалиста по лечению остеопороза.

3.8.7. Кровесберегающие технологии

- **Рекомендуется** всем взрослым пациентам при хирургическом лечении ППОБК предоперационное введение транексамовой кислоты** (раствор для внутривенного введения) с целью снижения интрооперационной и послеоперационной кропопотери, снижению потребности в переливании эритроцитарной массы [250, 251].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии. *Транексамовая кислота** эффективно снижает кровопотерю и приводит к меньшему снижению уровня гемоглобина в послеоперационном периоде у взрослых пациентов, перенесших операции по поводу ППОБК. Клинические исследования демонстрируют эффективность введения у взрослых внутривенного введения #транексамовой кислоты** в дозе 1,0 г в 100 мл натрия хлорида** раствора для инфузий однократно при остеосинтезе. Режим дозирования при гемиэндопртезировании и тотальном эндопротезировании: первое введение #транексамовой кислоты** в дозе 15 мг/кг массы тела в 100 мл натрия хлорида** раствора для инфузий за 10 минут до операции, второе введение #транексамовой кислоты** в дозе 15 мг/кг массы тела в 100 мл натрия хлорида** раствора для инфузий перед зашиванием послеоперационной раны* [250, 251].

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

- Активизацию пациента **рекомендуется** начать в течение 24-х часов после операции [139, 152].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии:

Ранняя активизация пациента способствует предотвращению развития послеоперационных осложнений: образование пролежней, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, пневмонии [139, 152].

Задачами предоперационного периода являются: обучение пациента правильному глубокому грудному и диафрагмальному дыханию, откашливанию для профилактики рисков осложнений со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем, упражнениям для неповрежденных конечностей.

Противопоказания к проведению реабилитации и активизации пациентов с ППОБК нет. Реабилитационные мероприятия должны проводиться всем, без исключения, больным в послеоперационном периоде лечиния ППОБК

Материально-техническое обеспечение:

При проведении реабилитационных мероприятий у больных после операции по поводу ППОБК используют:

- прикроватные балканские рамы (дуги (штанги) для подтягивания), оборудованные стандартными механотерапевтическими блоками и манжетами,

- аппарат для длительной продолжительной пассивной мобилизации суставов коленного и тазобедренного,

- зал групповой и индивидуальной лечебной гимнастики, комплект оборудования для лечебной физкультуры, велотренажеры (Велотренажер-велосипед реабилитационный с принадлежностями), тренажеры для механотерапии, брусья для обучения ходьбе,

- тренажер динамический лестница-брусья (лестница-брусья с электронной регулировкой высоты ступеней),

- кушетку медицинскую массажную, стол для кинезотерапии.

Целью реабилитации пациентов, перенесших операцию по поводу ППОБК, (Международной классификации функционирования- МКФ) является восстановление:

- *функции оперированной конечности (на уровне повреждения, по МКФ)*
- *возможности и передвижения и самообслуживания (на уровне активности, по МКФ)*
- *социальной и профессиональной активности, улучшение качества жизни (на уровне участия, по МКФ)*

Реабилитационные мероприятия пациентам осуществляют в соответствии со следующими принципами: раннее начало (12-48 часов), комплексность, обоснованность, индивидуальный характер, этапность, преемственность,

мультидисциплинарный характер, длительность до сохранения положительной динамики.

После операции реабилитационные мероприятия начинают в течение первых суток в палате реанимации или травматологического отделения (первый этап реабилитации) и продолжают после выписки из травматологического отделения в условиях реабилитационного отделения многопрофильных стационаров или реабилитационных центров (отделений) по профилю «патология опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы» (второй этап реабилитации).

Весь курс стационарной реабилитации делят на два этапа (ранний и поздний послеоперационный).

Ранний послеоперационный период продолжается первые одну-две недели. Его задачами являются профилактика послеоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, предупреждение трофических расстройств, в первую очередь, пролежней, уменьшение отека мягких тканей и создание оптимальных анатомо-физиологических условий для заживления травмированных во время операции тканей.

Поздний послеоперационный период начинается с 7-15-го дня после операции и продолжается в течение четырех-восьми недель (до 10-12 недель с момента операции). Поздний послеоперационный период условно делится на ранний восстановительный, который продолжается со второй-третьей по пятую-шестую недели с момента операции (осуществляется, как правило, в условиях реабилитационного стационара) и поздний восстановительный период, который продолжается с шестой по десятую (двенадцатую) недели с момента операции (по показаниям он может быть более продолжительным и включать несколько курсов). Основными задачами позднего послеоперационного периода являются восстановление функции опоры, передвижения, навыков самообслуживания, профессиональной и социальной активности. При наличии послеоперационных осложнений, сопутствующих соматических заболеваний, существенном ограничении мобильности, активности или участия продолжительность позднего периода реабилитации может удлиняться.

После завершения стационарного (второго) этапа реабилитации пациентов направляют на амбулаторное лечение в амбулаторно-поликлинические учреждения

здравоохранения или санаторно-курортные учреждения (третий этап реабилитации).

Очень важно, чтобы все инструкции, которые даются больному относительно его поведения после операции, были четкими, конкретными, без противоречий с рекомендациями других специалистов и были закреплены многочисленными повторениями и инструктивными материалами-памятками (примеры таких инструкций для больных, включающие в себя простые типичные комплексы лечебной гимнастики в постели с использованием дополнительных средств и без них, представлены в ***Приложении А3.2****). Эти комплексы должны быть четко написаны и иллюстрированы картинками, и не должны содержать специфичных медицинских терминов. Упражнения, описанные в этих памятках, должны выполняться несколько раз в день, начиная с первых часов и дней после операции. В зависимости от состояния больного после операции, врач физической и реабилитационной медицины и инструктор-методист по лечебной физкультуре добавляет или исключает те или иные упражнения. Кроме наиболее простых и основных, в динамике назначаются все более сложные и активные упражнения.*

При проведении занятий лечебной гимнастикой врачи физической и реабилитационной медицины и инструкторы-методисты по лечебной физкультуре также должны соблюдать определенные правила:

1. *Пациента следует хорошо проинструктировать, как он должен выполнять то или иное гимнастическое упражнение. Больной должен осознать свою ответственность за необходимость самостоятельного выполнения всего комплекса лечебной гимнастики в соответствии с рекомендациями.*
2. *Занятия лечебной гимнастикой с больными после операции по поводу ППОБК должны проводиться несколько раз в день, минимум в течение 5-10 минут с последующим получасовым отдыхом. Не следует перегружать больного продолжительными однократными занятиями ЛФК.*
3. *Занятия лечебной гимнастикой должны быть безболезненными. При этом, следует отличать легкое чувство "дискомфорта", которое возникает при растяжении мышц, в условиях, когда мышца начинает работать в новом диапазоне движений, от той послеоперационной боли, которая требует приема анальгетиков. Считается, что болевые ощущения после выполнения комплекса ЛФК не должны сохраняться дольше 1-2 минут.*

Ошибкой является прием анальгетиков до начала занятия лечебной гимнастикой.

4.1. Режимы нагрузки весом тела в послеоперационном периоде

Чрезвертельные, межвертельные, подвертельные переломы:

- У пациентов моложе 60 лет **рекомендуется** применение статической фиксации и нагрузки весом тела сразу после операции в размере 15%. Полную нагрузку весом тела рекомендуется разрешать исходя из ренгтенологических данных о консолидации перелома, в среднем через 12 недель после операции [169].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов старше 60 лет **рекомендуется** применение динамической фиксации и полной нагрузки весом тела сразу после операции [111].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

Переломы ШБК:

- После остеосинтеза переломов ШБК канюлированными винтами или динамическим бедренным винтом у пациентов моложе 60 лет исключают нагрузку весом тела в течение 12 недель, после 12 недель **рекомендуется** дозированная нагрузка весом тела исходя из динамики консолидации перелома по данным рентгенографии или компьютерной томографии [189].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

- После остеосинтеза тремя винтами костными динамическими, введенными параллельно, фиксированными в пластине (винт костный динамический***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***) у взрослых пациентов моложе 60 лет **рекомендуется** дозированная, постепенно возрастающая нагрузка. Полную нагрузку разрешают через 6 недель после операции [148].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

- При остеосинтезе у пациентов старше 60 лет **рекомендуется** полная нагрузка весом тела сразу после операции [103, 154].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Пациенты старше 60 лет не могут дозировать нагрузку. Для них нужна стабильная внутренняя фиксация, которая позволяет немедленную полную нагрузку весом тела [103, 154].*

- После эндопротезирования при переломах ШБК взрослым пациентам **рекомендуется** полная нагрузка весом тела сразу после операции [191].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3)

Переломы головки бедренной кости:

- После удаления фрагментов головки бедренной кости при переломах Pipkin I дозированная нагрузка весом тела **рекомендуется** сразу после операции, уровень нагрузки зависит от болевого синдрома у пациента и подбирается индивидуально [74, 78].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

- После остеосинтеза при переломах Pipkin I, II, IV нагрузку весом тела исключают на срок 12 недель. После 12 недель **рекомендуется** дозированная нагрузка весом тела, исходя из динамики консолидации перелома по данным рентгенографии или компьютерной томографии [74, 78].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

- После эндопротезирования при переломах Pipkin II-III взрослым пациентам **рекомендуется** полная нагрузка весом тела сразу после операции [191].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3)

- После эндопротезирования, сочетающегося с остеосинтезом перелома вертлужной впадины, нагрузку весом тела **рекомендуется** исключить на срок 12 недель. После 12 недель **рекомендуется** разрешить дозированную нагрузку весом тела, исходя из динамики консолидации перелома вертлужной впадины по данным компьютерной томографии [74, 78]. **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)**

4.2. Реабилитация в раннем послеоперационном периоде

С первого дня после операции больному назначают дыхательные упражнения, активные упражнения для суставов здоровой ноги (тазобедренного, коленного, голеностопного), изометрические упражнения для мышц (ягодичных, четырехглавой, двуглавой бедра, мышц голени) оперированной конечности. Возможно использование роботизированной механотерапии верхних и нижних конечностей (Роботизированная механотерапия при переломе костей, Роботизированная механотерапия при заболеваниях и травмах суставов) с постепенным увеличением угла сгибания для оперированной ноги по назначению врача по физической и реабилитационной медицине. Занятия на шине проводят в течение 15-30 минут 3-5 раз в день. Кроме того, больного обучают приподнимать таз с опорой на локти и стопу оперированной ноги.

В 1-2-е сутки после операции больному рекомендуют сгибание здоровой ноги в тазобедренном и коленном суставах с подтягиванием колена к животу руками. Пятка больной ноги при выполнении этого упражнения должна давить на постель (производится укрепление разгибателей тазобедренного сустава). Выполняют три-десять упражнений, с повторением 3-10 раз в день.

В этот же период оперированному больному разрешают присаживаться в кровати. Из положения "полусидя со спущенными ногами" пациент производит разгибание ног в коленных суставах с удержанием положения в течение 3-5 секунд (стопа при выполнении упражнения находится в положении тыльного сгибания). Восемь-двадцать упражнений выполняются с повторением 3-10 раз в день.

На 1-3 сутки производится «вертикализация» пациента с односторонней опорой (ходунки или костыли подмышечные) под контролем инструктора-методиста по лечебной физкультуре. Лицам пожилого возраста перевод больного в вертикальное положение проводится осторожно, с учетом опасности возникновения головокружения:

- *вначале больного приучают к сидению на краю постели,*
- *в дальнейшем – к стоянию у постели,*
- *и лишь после этого – к ходьбе с помощью ходунков, костылей (при страховке со стороны медицинского персонала).*

Наиболее удобно при этом пользоваться следующим способом. Больной из положения сидя на краю постели, опираясь на спинки двух стульев, стоящих по бокам, поднимается, выжимаясь на здоровой ноге (при поддержке инструктора-методиста по лечебной физкультуре). Вначале больной должен приобрести способность устойчиво стоять на здоровой ноге, придерживаясь руками за спинку кровати, опираясь на спинку стула, а затем на костыли. Аналогичную методику можно использовать при наличии ходунков. После этого приступают к обучению ходьбе с костылями подмышечными или ходунками, следя за правильной постановкой их и поддерживая больного с целью предупреждения от падения.

Следует иметь ввиду, что при неумелом пользовании костылями, когда вес тела падает не на кисти рук, а на подмышечные впадины, у больных с тяжелыми соматическими заболеваниями и у лиц пожилого возраста с переломами БК могут внезапно развиться явления т.н. «костыльного пареза».

Обучение ходьбе после операции начинают в раннем и продолжают в позднем послеоперационном периоде. Оно осуществляется индивидуально в зависимости от возраста пациента, его физического статуса и особенностей операции. Большинство больных сначала обучают ходьбе с помощью ходунков, а затем, учитывая состояние пациента, с помощью двух костылей. Обучение ходьбе с помощью дополнительных средств опоры проводится перед большим зеркалом в полный рост больного.

Типичные возможные ошибки при выработке правильного стереотипа ходьбы:

Первая, наиболее частая, заключается в неравномерности шага: больной делает оперированной ногой шаг более длинный, а «здоровой» ногой – более короткий. Это связано

с желанием больного избежать разгибания в оперированном суставе, вызывающего чувство «дискомфорта» в паховой области. Для коррекции этой ошибки следует обучать больного делать более короткий шаг оперированной ногой и более длинный – «здоровой» с тем, чтобы добиться в конечном итоге равномерности шага.

Второй, наиболее частой, ошибкой является то, что пациент сгибает оперированную ногу в коленном суставе при завершении фазы опоры. Сгибание ноги в коленном суставе сопровождается более ранним и быстрым приподниманием пятки в последнюю стадию фазы опоры. Эта ошибка также обусловлена желанием больного избежать разгибания в оперированном тазобедренном суставе. Для коррекции этой ошибки следует обучить больного не отрывать пятку и держать ее как можно ближе к поверхности земли в последнюю стадию фазы опоры (до момента приподнимания всей ноги в фазу переноса). На протяжении всей фазы опоры больной не должен сгибать ногу в коленном суставе (колено должно быть как-бы «замкнутым»). В норме, при опоре на пятку в начале фазы шага, нога в коленном суставе разогнута, в средине фазы происходит сгибание в суставе, затем снова разгибание и, наконец, при завершении фазы и отрыве носка – нога вновь сгибается в коленном суставе. Больной после артропластических операций на тазобедренном суставе на протяжении всей фазы опоры (от опоры на пятку и до отрыва носка) должен держать ногу разогнутой в коленном суставе. По мере того, как пациент начинает ходить более уверенно и быстро, допускается легкое сгибание в коленном суставе.

Третья ошибка при обучении больного ходьбе появляется в среднюю и позднюю стадию фазы опоры, во время которых больной наклоняет туловище вперед. Эта ошибка наиболее часто наблюдается у пациентов, использующих костыли с опорой под локоть. Она также связана со стремлением больного избежать разгибания в оперированном тазобедренном суставе. При появлении такой ошибки следует научить больного во время средней и поздней стадий опоры, сохранять положение «таз вперед – плечи назад», не забывая при этом о «заблокированных» коленных суставах.

Четвертая ошибка является модификацией первой и заключается том, что туловище больного во время шага оказывается впереди костылей (костыли остаются несколько сзади и осевая нагрузка на них перераспределяется неправильно).

После операции больного обучают ходьбе по лестнице: при подъеме по ступенькам вверх, первой делает шаг неоперированной ногой, а затем вместе с костылями присоединяется оперированная нога. При спускании по лестнице вниз вначале спускаются костыли, затем первый шаг делает оперированная нога и на финале присоединяется здоровая нога.

Время ходьбы рекомендуется увеличивать постепенно: с 5-10 до 30 минут один-три раза в день.

Для укрепления отводящих, разгибающих и поворачивающих бедро кнаружи мышц оперированного бедра выполняют напряжения их в изометрическом режиме. Выполняют в положении лежа на спине ноги прямые, стопа в положении тыльного сгибания, одновременное потягивание вниз (удлинение) одной ноги и подтягивание вверх (укорочение) другой ноги. Выполняются четыре-десять упражнений, с повторением 5-10 раз в день.

Через неделю (реже раньше) больному разрешают повороты на живот и обратно на спину, которые могут производиться через здоровую сторону. При поворотах между ногами больного должна находиться подушка. При повороте оперированную ногу может поддерживать инструктор-методист по лечебной физкультуре. Повороты на живот и спину выполняют 3-10 раз в день.

Из положения «лежа на животе» больной выполняет пять-пятнадцать активных сгибаний-разгибаний ног в коленных суставах - 5-10 раз в день, а также три-десять активных разгибаний оперированной ноги в тазобедренном суставе с повторением 3-5 раз в день.

Комплекс физических упражнений дополняют движениями в коленном суставе при свешенной за край постели голени. Упражнения эти выполняются при поддержке и помощи инструктора-методиста по лечебной физкультуре. Кроме того, больному дают задание согнуть нижнюю конечность в коленном суставе, скользя ею по поверхности постели, попытаться поднять ногу, отвести ее в сторону и привести. Данная группа упражнений применяется для более интенсивного напряжения больным определенных мышечных групп, что необходимо для их укрепления.

Для уменьшения вторичных изменений в капсульно-связочном аппарате коленного сустава и снижения болезненности при движениях в нем, производят массаж области коленного сустава (боковых поверхностей, вокруг надколенника).

После операции, обычно через 2 недели, уже в условиях реабилитационного отделения добавляют лечебную гимнастику в зале лечебной физкультуры. По показаниям назначают блоковую механотерапию для голеностопного и коленного суставов.

До перевода на 2 этап производится оценка по шкале Лекена. Пациент должен на 1 этапе получить минимальные навыки ходьбы с помощью костылей.

Для профилактики пневмонии и застойных явлений в легких назначают массаж или вибромассаж грудной клетки. С 3-5-го дня после операции назначается массаж контралатеральной конечности.

При осложненном течении послеоперационного периода (выраженном отеке, инфильтрации тканей, наличии неврологических и сосудистых нарушений) в программу реабилитационных мероприятий дополнительно включаются различные методики лечебной физкультуры, физиолечения и рефлексотерапии (по показаниям); возможно проведение физиопроцедур 2 раза в день.

4.3. Реабилитация в позднем послеоперационном периоде

В реабилитационном стационаре назначают медицинский массаж оперированной конечности №10-15 после контрольного рентгенологического и сонографического исследования (УЗИ) вен нижних конечностей (дуплексное сканирование вен нижних конечностей).

При возникновении болевого синдрома во время разработки движений в тазобедренном суставе назначают низкочастотную электротерапию: воздействие синусоидальными модулированными токами (СМТ-терапия) при костной патологиии также низкочастотную магнитотерапию. При наличии противопоказаний для проведения физиотерапии возможно применение методик аурикулярной рефлексотерапии, особенно у ослабленных, пожилых пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Через 3-4 месяца после операции можно назначать ванны лекарственные лечебные, ванны воздушно-пузырьковые (жемчужные), ванны газовые (кислородные, углекислые, азотные) др.) и подводный душ-массаж.

В позднем послеоперационном периоде может использоваться функциональная многоканальная стимуляции (многофункциональная электростимуляция) мышц во время ходьбы (ФМСМ). С этой целью могут быть использованы различные программно-аппаратные комплексы. В процессе ФМСМ стимулируются большие и средние ягодичные мышцы с обеих сторон, четырехглавая, двухглавая мышцы бедра на оперированной стороне. Процедура ФМСМ проводится по беговой дорожке с навязанной скоростью 0,8 – 1,2 км/ч в течение 20 мин первых трех - четырех сеансов. В последующем, постепенно увеличивают скорость и время ходьбы (к 10 –й процедуре до 2,5-3,0 км/ч в течение 35-40 минут).

Ортезирование в послеоперационном периоде пациентам с ППОБК не требуется.

4.4. Оценка эффективности реабилитации

Для оценки эффективности реабилитации пациентов используют клинические, инструментальные методы исследования, а также шкалы и опросники, измеряющие степень ограничения активности в повседневной жизни и изменения качества жизни. Из клинических методов наиболее информативен анализ динамики болевого синдрома по ЦРШ

(цифровой рейтинговой шкале) или ВРШ (вербальной рейтинговой шкале), силы мышц нижних конечностей (по 6-балльной системе), гониометрических показателей, выраженности хромоты, степени гипотрофии мышц, величины укорочения конечности. Для углубленного анализа изменений на уровне повреждений (по МКФ) применяют клинические тесты (6-минутный тест ходьбы, время прохождения 10 метров, суммарное время выполнения теста «Встань и иди» Приложение Г6) [157] и биомеханические методы исследования: подометрия, стабилометрия, компьютерная оптическая топография позвоночника.

Для оценки динамики активности в повседневной жизни (уровень активности, по МКФ) наибольшее распространение в клинической практике получила шкала Лекена (Leken's functional index) ***Приложение Г1*** *[116].*

Индекс состоит из трех подшкал (боль или дискомфорт – таблица 1, максимальная дистанция ходьбы – таблица 2, повседневная активность – таблица 3 (Приложение Г1).

На основе суммы баллов по шкале Лекена проводится оценка степени ограничения жизнедеятельности (Приложение Г1, Таблица 4).

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

- **Рекомендуется** пациентам с переломами бедренной кости после выписки из стационара динамическое наблюдение у врача-травматолога-ортопеда или врача-хирурга по месту жительства с целью оценки восстановления функций и реабилитации [236].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *после выписки из стационара пациент должен быть направлен в травматологический пункт, травматологическое отделение поликлиники, участковому врачу-хирургу или врачу-хирургу, ведущему амбулаторное наблюдение пациентов по месту жительства с описанием проведенного лечения и подробными рекомендациями по продолжению лечения и реабилитации. Это обеспечит преемственность между стационарным и амбулаторным этапами лечения.*

Контрольные осмотры с выполнением рентгенограмм или СКТ, в том числе в режиме MAR, и оценкой динамики восстановления функции проводят через 6-8 недель с момента операции (оценка степени консолидации перелома и возможности полной нагрузки на конечность при внесуставных переломах), 12 недель после операции (оценка степени консолидации перелома и возможности нагрузки на конечность при

внутрисуставных переломах), 24 недели после операции (оценка динамики восстановления функции), 1 год после операции (оценка функционального исхода лечения и решение вопроса о необходимости и сроках удаления имплантатов).

Профилактика переломов бедренной кости заключается в соблюдении гражданами правил социальной безопасности при выполнении бытовых работ, нахождении в зонах движения транспортных средств, ходьбе по некачественному покрытию и при гололёде.

Значительная доля ответственности в профилактике переломов принадлежит также государственным структурам, которые обязаны обеспечить безопасность для предотвращения дорожно-транспортного травматизма, а также обеспечить контроль соблюдения правил техники безопасности на производствах с повышенной опасностью травматизма.

Для предупреждения низкоэнергетических ППОБК всем гражданам старше 60 лет показана диспансеризация для определения как риска падений и/или возникновения переломов, так и необходимости диагностики и лечения.

Показания для профилактики: всем гражданам старше 60 лет

Противопоказания для профилактики: нет

Диагностику и медикаментозное лечение системного остеопороза следует проводить в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями: «Патологические переломы, осложняющие остеопороз» [22].

6. Организация оказания медицинской помощи

Клиническое применение рекомендаций: Травматология и ортопедия, Анестезиология и реаниматология, Терапия, Гериатрия, Медицинская реабилитация, Организация здравоохранения и общественное здоровье.

Цель клинических рекомендаций: Клинические рекомендации разработаны с целью повышения качества оказания медицинской помощи, стандартизации алгоритмов диагностики и лечения пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости.

Переломы проксимального отдела бедренной кости (ППОБК) – одна из наиболее распространенных причин поступления больных в стационар травматолого-ортопедического профиля, причем нередко не только у пожилых пациентов с остеопорозом и остеопенией [139]. Для абсолютного большинства пациентов с ППОБК такая травма означает потерю прежней степени мобильности, а для менее активных пациентов – стойкую потерю возможности к самообслуживанию даже в пределах своего жилища. Вынужденный период иммобилизации до хирургического лечения, при наличии уже имеющейся сопутствующей патологии, ведет к усугублению существующих соматических проблем;

так, в течение первых трех месяцев после перелома шейки бедренной кости (ШБК) смертность достигает 5,75% у женщин и 7,95% - у мужчин [85].

В Санкт-Петербурге в 1996 г смертность среди пациентов с ППОБК, получавших только консервативное лечение, составляла 42% [3], а в 2011 г, по данным ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р.Вредена» МЗ РФ, она составила уже 61%. В Ярославле в период с 1997 по 2004 г.г. средняя смертность в группе пациетов с ППОБК старше 60 лет в первые двенадцать месяцев после травмы составила 71.8% [5]. По данным зарубежных авторов, в 2007 г. смертность в течение 120 дней после травмы при консервативном лечении достигала 62% [59].

Следует отметить, что и после оперативного лечения количество осложнений и неудовлетворительных функциональных результатов остается очень высоким и достигает 30% [28, 45, 101]. Повторные операции после остеосинтеза при ППОБК во многом связаны как с ошибками выбора метода лечения, нарушением методики имплантации металлокострукций и техники операции, так и с неправильным послеоперационным ведением больного. Следовательно, при выборе хирургической тактики, представляется очень важным руководствоваться не только характером самого перелома и наличием достаточного материально-технического обеспечения МО для соблюдения техники имплантации той или иной металлоконструкции, но и уровнем профессионального навыка оперирующего врача-хирурга.

В России система оказания помощи пациентам с ППОБК существенно отличается от аналогичных в странах Европы и США [4], вследствии отсутствия единого протокола лечения этой группы больных. При лечении пациентов с ППОБК в РФ сохраняется ряд нерешенных проблем: необоснованно длительный пред- и/или послеоперационный период стационарного лечения, отсутствие достаточной реабилитационной поддержки и патронажа медицинским персоналом после выписки из стационара, а самое главное – необоснованное формирование концепции консервативного лечения у пациентов, которым в странах Европы и США проводилось бы оперативное лечение.

Согласно данным ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р.Вредена» за 2014 г., в стационарах Санкт-Петербурга средняя длительность пребывания пациента с ППОБК в стационаре составила 7 койко-дней (от 2 до 12); это свидетельствует о том, что части пациентов не проводилось требуемое оперативное лечение. В 2011 г. доля пациентов, не получивших хирургической помощи в больницах города, приблизилась к половине всех пациентов с ППОБК (46% лечились консервативно, 7% пациентов с ППОБК были отправлены домой из приемного отделения) [4]. По данным годового отчета НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы за 2016 г., доля прооперированных пациентов с ППОБК в клиниках г. Москвы составила 63.6%, а в 2018 г.

– 87.9%; в то же время, в странах Европы хирургическая активность относительно этой группы пациентов приближается к 98% [59]. Кроме того, подавляющее большинство пациентов после выписки из стационара в РФ не получают полноценного курса восстановительного лечения и реабилитации.

Все вышеизложенное обусловливает необходимость создания отечественных клинических рекомендаций, охватывающих весь спектр вопросов оказания специализированной медицинской помощи этим пациентам.

Поскольку достаточная отечественная доказательная база, посвященная проблеме лечения ППОБК, отсутствует, доказательная часть настоящих рекомендаций была построена на материалах национальных клинических рекомендаций европейских стран и США [29, 32, 137, 138, 139, 175], данных РКИ и мета-анализов с последующей адаптацией к условиям и особенностям системы здравоохранения в Российской Федерации.

Показания для плановой госпитализации:

1) наличие у пациента жалоб характерных для перелома проксимального отдела бедренной кости;

2) отсутствие опороспособности нижней конечности;

3) наличие у пациента рентгенологических признаков перелома ШБК, чрезвертельного перелома, подвертельного перелома;

Показания для экстренной госпитализации:

1) наличие у пациента жалоб характерных для перелома проксимального отдела бедренной кости;

2) отсутствие опороспособности нижней конечности;

3) наличие у пациента рентгенологических признаков перелома ШБК, чрезвертельного перелома, подвертельного перелома;

Показания к выписке пациента из стационара:

1) Проведена стабилизация перелома металлоконструкцией или выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава;

2) Проведен первый этап реабилитации;

3) Отсутствует острый инфекционный процесс;

4) Отказ пациента или его опекунов в случае юридически установленной недееспособности пациента от продолжения стационарного лечения (причина отказа должна быть зафиксирована в истории болезни с личной подписью больного или его опекунов).

Догоспитальный этап

При подтверждении наличия симптомов, предполагающих ППОБК (пациент, лежа на спине не способен поднять выпрямленную нижнюю конечность – положительный симптом «прилипшей пятки», укорочение конечности, приведение и/или ее наружная ротация), каждого пациента (вне зависимости от тяжести сопутствующих заболеваний) необходимо эвакуировать в медицинскую организацию.

Врачу или фельдшеру скорой медицинской помощи необходимо проинформировать пациента о рисках развития осложнений, связанных с консервативным лечением ППОБК, в том числе пневмонии, тромбоза вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии, пролежней, и высоком уровне смертности при консервативном лечении ППОБК (более 70% в первые 12 месяцев после травмы) [5].

Перевод пациентов в медицинские организации более высокого уровня

Для перевода пациента в медицинскую организацию более высокого уровня из фельдшерско-акушерских пунктов необходимо выполнить регистрацию электрокардиограммы.

При невозможности оказать поступившему в медицинскую организацию пациенту с ППОБК специализированную медицинскую помощь в соответствии с настоящими клиническими рекомендациями, пострадавшего необходимо эвакуировать в медицинскую организацию более высокого уровня в течение не более 24 часов с момента поступления.

Для перевода пациента в медицинскую организацию более высокого уровня из больниц необходимо выполнять минимальный объем обследования:

- общий (клинический) анализ крови
- исследование уровня глюкозы в крови
- регистрация электрокардиограммы
- обзорная рентгенография таза и органов грудной клетки

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

На исход заболевания влияют срок выполнения оперативного лечения, правильный выбор типа имплантата и вида его фиксации, режим нагрузки на конечность вы послеоперационном периоде, соответствующих возрасту, физическому состоянию, активности каждого отдельного пациента.

Необходимо выделять следующие факторы, влияющие на исход заболевания:

1. Оперативное лечение в течение первых 48 часов значительно снижает

смертность в течение первых двенадцати месяцев после травмы.

2. У группы функционально активных пациентов старше 60 лет, с активным образом жизни до травмы, выполнение эндопротезирования тазобедренного сустава тотального сопровождается лучшими функциональными результатами и меньшей интенсивностью болевого синдрома.

3. У пациентов с переломами ШБК старше 70 лет с низким уровнем двигательной активности, когнитивной дисфункцией, тяжелой соматической патологией, выполнение гемиэндопротезирования характеризуется сокращением длительности операции, более низкой интраоперационной кровопотерей, низким риском вывихов эндопротеза.

4. Остеосинтез внекапсульных переломов проксимального отдела бедренной кости стержнями проксимальными бедренными, с использованием динамического типа фиксации у пациентов старше 60 лет сопровождается лучшими функциональными результатами, более коротким периодом восстановления функции и опороспособности травмированной конечности.

5. Остеосинтез чрезвертельных нестабильных переломов стержнями проксимальными бедренными, с использованием статического типа фиксации у пациентов моложе 60 лет сопровождается уменьшением потери длины ШБК, и, как следствие, лучшим функциональным результом.

6. Остеосинтез подвертельных и межвертельных переломов стержнями проксимальными бедренными с использованием динамического дистального блокирования сопровождается низким риском несращений и переломов стержней на уровне отверстия для дистального блокирования.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
	Выполнена рентгенография проксимального отдела БК и тазобедренного сустава на стороне повреждения в прямой проекции не позднее 45 минут от момента поступления в стационар	Да/Нет
	Выполнено обезболивание не позднее 30 минут от момента поступления в стационар (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
	Выполнена компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография при переломах головки бедренной кости	Да/Нет
	Проведены периоперационная антибиотикопрофилактика, тромбопрофилактика	Да/Нет
	Выполнен остеосинтез перелома чрезвертельного, межвертельного, подвертельного у пациентов старше 60 лет не	Да/Нет

	позднее 48 часов после поступления в стационар (при отсутствии медицинских противопоказаний)	
	Выполнен остеосинтез или эндопротезирование перелома ШБК у пациентов старше 60 лет не позднее 48 часов после поступления в стационар (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
	Проведена реабилитация в раннем послеоперационном периоде	Да/Нет

Список литературы

1. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Колосовская Е.Н., Любимова А.В., Хорошилов В.Ю., Долгий А.А., Дарьина М.Г., Техова И.Г. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации. 2014.

2. Божкова С.А., Буланов А.Ю., Вавилова Т.В., Воробьев П.А., Домашенко М.А., Краснова Л.С., Леонтьев С.Г., Момот А.П., Морозов К.М., Ройтман Е.В., Сусин С.В., Сычев Д.А., Явелов И.С., Яковлев В.Б. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 56377-2015 «Клинические рекомендации (протоколы лечения) профилактика тромбоэмболических синдромов». Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2015. № 7-8. С. 28-68.

3. Войтович А.В., Шубняков И.И., Аболин А.Б., Парфеев С.Г. Экстренное оперативное лечение больных пожилого и старческого возраста с переломами проксимального отдела бедренной кости. Травматология и ортопедия России. 1996. №3. С.32-33.

4. Воронцова Т.Н., Богопольская А.С., Черный А.Ж. Структура контингента больных с переломами проксимального отдела бедра и расчет среднегодовой потребности в экстренном хирургическом лечении. Травматология и ортопедия России. 2016 №1. С.7-20.

5. Гильфанов С.И. «Лечение переломов проксимального отдела бедра» // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Ярославль, 2010.

6. Годовой отчет по профилю «Травматология и ортопедия» Департамента здравоохранения г.Москвы за 2018 г., неопубликованные данные.

7. Дубров В.Э., Юдин А.В., Сапрыкина К.А., Рагозин А.О., Зюзин Д.А. Оперативное лечение переломов шейки бедренной кости с использованием динамического деротационного остеосинтеза у пациентов старшей возрастной категории. Вестник травматологии и ортопедии им.Н.Н.Приорова 2016 2016.-N 4.-С.5.

8. Ершова О.Б. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового

исследования / О.Б. Ершова, К.Ю. Белова, М.В. Белов, О.А. Ганерт и др. // Материалы научно-практической конференции «Остеопороз – важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века». – СПб, 2012. – С.23-27.

9. Карелов А. Е., Овезов А. М., Заболотских И. Б. и др. Селективный опиоидный агонист Тафалгин® как компонент послеоперационного обезболивания в различных областях хирургии: наблюдательное многоцентровое исследование «НИКИТА». Опухоли головы и шеи 2024;14(2):00–00

10. Карелов А. Е., Сорокин А. С., Гамзелева О. Ю., Краевская Ю. Н., Келларев М. К., Орозалиев И. Э., Карелов Д. А., Заболотский Д. В., Хмара В. М. Динамика интенсивности боли после однократного введения пептидного анальгетика тафалгина у пациентов травматолого-ортопедического профиля: проспективное наблюдательное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. 2024;2

11. Котельников Г.П., Миронов С.П., Мирошниченко В.Ф. К73 Травматология и ортопедия: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 400 с.

12. Лобастов К.В., Баринов В.Е., Счастливцев И.В., Лаберко Л.А. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий в группе высокого риска. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014; (12):16-23.

13. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная Организация Здравоохранения, 1994).

14. Минасов Т.Б., Файзуллин А.А., Гиноян А.О., Минасов И.Б. Влияние малоэнергетических переломов проксимального отдела бедра на показатели периферической крови у пациентов пожилого и старческого возраста. Гений Ортопедии № 4, 2013 г. 15-19.

15. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 56377-2015 «Клинические рекомендации (протоколы лечения) профилактика тромбоэмболических синдромов». Флебология. 2015; (4).

16. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. 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»

17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 октября 2017 г. N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг"

18. Оглоблин Н.А., Спиричев В.Б., Батурин А.К. О потреблении населением России кальция с пищей. опросы питания. -М.-2005. 5: 14-17.

19. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 апреля 2013 г. N 183н "Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов”.

20. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 02.07.2007 N 460 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с переломом пояснично-крестцового отдела позвоночника и костей таза (при оказании специализированной помощи)".

21. Родионова С.С. с соавт. Способ профилактики потери костной ткани вокруг имплантантов при эндопротезировании. Патент РФ на изобретение №2176519 от 10.12.01.

22. Родионова С.С., Хакимов У. Р. Безопасность долгосрочного использования альфакальцидола при первичных формах системного остеопороза у мужчин. Клиническая геронтология. 2016. 5: 26-33.

23. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложненний (ВТЭО) Флебология. 2015; (4).

24. Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П., Грацианский Н.А., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Певзнер Д.В., Явелов И.С. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. 2013.

25. СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней." (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 №4) (ред. от 25.05.2022).

26. Федеральные клинические рекомендации. Остеопороз. 2021.

27. Федеральные клинические рекомендации. Патологические переломы, осложняющие остеопороз. 2018.

28. Шаповалов В.М., Хоминец В.В., Михайлов С.В., Шакун Д.А. Выбор рациональной методики хирургического лечения больных с переломами проксимального отдела бедренной кости. Военно-медицинский журнал. 2011; (4):40-47.

29. 15th Annual Report ISSN 2054-1821 National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man Surgical data to 31 December 2017, p. 100-101

30. Agency for Healthcare Research and Quality. Treatment of Common Hip Fractures. 2009.

31. Ahrengart L, Törnkvist H, Fornander P, Thorngren KG, Pasanen L, Wahlström P, Honkonen S, Lindgren U. A randomized study of the compression hip screw and Gamma nail in 426 fractures. Clin Orthop Relat Res. 2002 Aug;(401):209-22.

32. Allard C, Pardo E, de la Jonquière C, et al. Comparison between femoral block and PENG block in femoral neck fractures: A cohort study. PLoS One. 2021;16:0252716.

33. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Management of hip fractures in elderly, Clinical Guideline. 2014.

34. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for non cardiac surgery. J Am Coll Cardiol, 2007;50(17):e159-e241.

35. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J. Am. Geriatr. Soc., 2012, 60 (4), 616-631.

36. Australian and New Zealand Hip Fracture Registry (ANZHFR) Steering Group. Australian and New Zealand Guideline for Hip Fracture Care: Improving Outcomes in Hip Fracture Management of Adults. Sydney: Australian and New Zealand Hip Fracture Registry Steering Group; 2014.

37. Australian National Joint Replacement Registry 2016; https://aoanjrr.sahmri.com/annual-reports-2016.

38. Avenell A., Handoll HHG. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4.

39. Barrera LM, Perel P, Ker K, Cirocchi R, Farinella E, Morales Uribe CH. Thromboprophylaxis for trauma patients. Cochrane Database Syst Rev. 2013, Mar 28.

40. Baumgaertner MR, Curtin SL, Lindskog DM, Keggi JM The value of the tip-apex distance in predicting failure of fixation of peritrochanteric fractures of the hip. J Bone Joint Surg Am. 1995 Jul;77(7):1058-64.

41. Berry, S.D. Second hip fracture in older men and women: the Framingham Study / S.D. Berry, E.J. Samelson, M.T. Hannan, R.R. McLean et al. // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 8, N 167. – P. 1971-1976.

42. Bieber R., Brem M., Singler K., Moellers M., Sieber C., Bail HJ. Dorsal versus transgluteal approach for hip hemiarthroplasty: an analysis of early complications in seven hundred and four consecutive cases. Int Orthop 2012;36(11):2219-2223. PM:22872411.

43. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Baron J.A., et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. Am. J Clin. Nutr. 2007. Dec 86 (6):1780-90.

44. Bojan AJ, Beime C, Speitling A, Taglang G, Ekholm C, Jönsson A. 3066 consecutive Gamma Nails. 12 years experience at a single centre. BMC Musculoskelet Disord. 2010; 11: 133.

45. Bojan, A.Y. Critical factors in cut-out complication after gamma nail treatment of proximal femoral fracture / A.Y. Bojan, C. Beimel // BMC Musculoskelet. Disord. – 2013. – Vol. 14, N 1 (Published online 02 Jan. 2013).

46. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health-Syst Pharm. 2013; 70:195–283.

47. Bray TJ, Smith-Hoefer E, Hooper A, Timmerman L. The displaced femoral neck fracture. Internal fixation versus bipolar endoprosthesis. Results of a prospective, randomized comparison. Clin Orthop Relat Res 1988;(230):127-140. PM:3365885.

48. Burch J., Rice S., Yang H., et al. 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. 18 (11): 1-180. DOI: 10.3310/hta18110.

49. Calder SJ, Anderson GH, Harper WM, Jagger C, Gregg PJ. A subjective health indicator for follow-up. A randomised trial after treatment of displaced intracapsular hip fractures. J Bone Joint Surg Br 1995;77(3):494-496. PM:7744944.

50. Calder SJ, Anderson GH, Jagger C, Harper WM, Gregg PJ. Unipolar or bipolar prosthesis for displaced intracapsular hip fracture in octogenarians: a randomised prospective study. J Bone Joint Surg Br 1996;78(3):391-394. PM:8636172.

51. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2012;(4):CD002042.

52. Carson JL, Duff A, Berlin JA, et al. Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. J Am Med Assoc 1998;279(3):199–205.

53. Carson JL,Gordon Guyatt, Nancy M. Heddleet al. Clinical Practice Guidelines From the AABBRed Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. JAMA. 2016;316(19):2025-2035.

54. Carson JL., Terrin ML., Noveck H. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. N Engl J Med 2011;365(26):2453-2462.

55. Casati A., Aldegheri G., Vinciguerra E., Marsan A., Fraschini G., Torri G. Randomized comparison between sevoflurane anaesthesia and unilateral spinal anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. Eur J Anaesthesiol 2003;20(8):640-646. PM:12932066.

56. Chang Y., Kennedy S.A., Bhandari M. et al. Effects of antibiotic prophylaxis in patients with open fracture of the extremities: a systematic review of randomized controlled trials. JBJS Rev. 2015; 3 (6): e2

57. Chaput AJ, Bryson GL. Postoperative delirium: risk factors and management: continuing professional development. Canadian journal of anaesthesia. 2012;59:304–320. doi: 10.1007/s12630-011-9658-4.

58. Cheung R. Neck of femur fracture; Perioperative management anaesthesia; Tutrial of the week 296; 2013.

59. Clinical Decision-Making: Is the Patient Fit for Theatre? A Report from the Scottish Hip Fracture Audit. Edinburgh: ISD Scotland Publications; 2008. [Accessed 21 May 2009].

60. Combes A, Migaud H, Girard J, Duhamel A, Fessy MH, Low Rate of Dislocation of Dual-mobility Cups in Primary Total Hip Arthroplasty Clin Orthop Relat Res (2013) 471:3891–3900.

61. Cooper J, Koenig J, Hepinstall M, Rodriguez J. The direct anterior approach is advantageous in treating displaced femoral neck fractures with arthroplasty. Orthopaedic ProceedingsVol. 99-B, No. SUPP_3.

62. Cornell CN, Levine D, O'Doherty J, Lyden J. Unipolar versus bipolar hemiarthroplasty for the treatment of femoral neck fractures in the elderly. Clin Orthop Relat Res 1998;(348):67-71.

63. Cuvillon P, Ripart J, Debureaux S, Boisson C, Veyrat E, Mahamat A, et al. Analgesia after hip fracture repair in elderly patients: the effect of a continuous femoral nerve block: a prospective and randomised study. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2007;26(1):2–9.

64. Dan-Feng Xu, Fang-Gang Bi, Chi-Yuan Ma, Zheng-Fa Wen, Xun-Zi Cai. A systematic review of undisplaced femoral neck fracture treatments for patients over 65 ears of age, with a focus on union rates and avascular necrosis. Journal of Orthopaedic Surgery and Research (2017) 12:28.

65. Dan-Feng Xu, Fang-Gang Bi, Chi-Yuan Ma, Zheng-Fa Wen, Xun-Zi Cai. A systematic review of undisplaced femoral neck fracture treatments for patients over 65 years of age, with a focus on union rates and avascular necrosis. Journal of Orthopaedic Surgery and Research201712:28.

66. Davison JN., Calder SJ., Anderson GH. et al. Treatment for displaced intracapsular fracture of the proximal femur. A prospective, randomised trial in patients aged 65 to 79 years. The Journal of bone and joint surgery. British volume 2001;(83):206-212.

67. Deangelis JP., Ademi A., Staff I., Lewis CG. Cemented versus uncemented hemiarthroplasty for displaced femoral neck fractures: a prospective randomized trial with early follow-up. J Orthop Trauma 2012;26(3):135-140. PM:22198652.

68. Dixon J, Ashton F, Baker P, Charlton K, Bates C, Eardley W. Assessment and Early Management of Pain in Hip Fractures: The Impact of Paracetamol. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2018; 9: 2151459318806443.

69. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, et al. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo controlled study. Calcif Tissue Int 2004 75:183–8.

70. Dunn J, Kusnezov N, Bader J, Waterman B, Orr J, Belmont P. J Orthop Traumatol. Long versus short cephalomedullary nail for trochanteric femur fractures (OTA 31-A1, A2 and A3): a systematic review. 2016 Dec; 17(4): 361–367.

71. Ekstrom W., Karlsson-Thur C., Larsson S., Ragnarsson B., Alberts KA. Functional outcome in treatment of unstable trochanteric and subtrochanteric fractures with the proximal femoral nail and the Medoff sliding plate. Journal of Orthopaedic Trauma 2007, 21(1):18-25.

72. El-Dessokey EI. Management of compound subtrochanteric fractures of the femur caused by bullets using an external fixator: A prospective study. The Egyptian Orthopaedic Journal 2015, 50(1):56-62

73. Epinette JA, Beracassat R, Tracol P, Pagazani G, Vandenbussche E. Are modern dual mobility cups a valuable option in reducing instability after primary hip arthroplasty, even in younger patients? J Arthroplasty 2014;29:1323-8. PMID:24444567.

74. Ferhan AA, Madhav AK. Femoral head fractures: diagnosis, management, and complications. Orthop Clin N Am 2004. 35:463 – 472.

75. Figved W., Opland V., Frihagen F., Jervidalo T., Madsen JE., Nordsletten L. Cemented versus uncemented hemiarthroplasty for displaced femoral neck fractures. Clin Orthop Relat Res 2009;467(9):2426-2435. PM:19130162.

76. Frihagen F., Nordsletten L., Madsen JE. Hemiarthroplasty or internal fixation for intracapsular displaced femoral neck fractures: randomised controlled trial. BMJ 2007;335(7632):1251-1254. PM:18056740.

77. Garden RS. Low-angle fixation in fractures of the femoral neck. J Bone Joint Surg (Br), 43 (1961), pp. 647-663.

78. Giannoudis PV, Kontakis G, Christoforakis Z, Akula M, Tosounidis T, Koutras C. Management, complications and clinical results of femoral head fractures. Injury 2009. Dec;40(12):1245-51.

79. Gill SK, Smith J, Fox R, Chesser TJ. Investigation of Occult Hip Fractures: The Use of CT and MRI ScientificWorldJournal. 2013; 2013: 830319.

80. Gillespie, W.J. Hip fracture / W.J. Gillespie // BMJ. – 2001. – N 322. – P. 968-975.

81. Gogarten W, Vandermeulen E., Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. European Journal of Anaesthesiology: December 2010 - Volume 27 - Issue 12 - p 999–1015.

82. Griffiths R, Alper J, Beckingsale A, Goldhill D, Heyburn G, Holloway J, Leaper E, Parker M, Ridgway S, White S, Wiese M, Wilson I. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Management of proximal femoral fractures. 2011.

83. Guay J, Kopp S. Peripheral nerve blocks for hip fractures in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2020;11:CD001159

84. Guay J, Parker MJ, Gajendragadkar PR, Kopp S. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 22;2:CD000521.

85. Haentjens P., Magaziner J., Colón-Emeric CS. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. Ann Intern Med 2010; 152: 380.

86. Halm EA, Browner WS, Tubau JF, Tateo IM, Mangano DT. Echocardiography for assessing cardiac risk in patients having noncardiac surgery. Study of Perioperative Ischemia Research Group [published correction appears in Ann Intern Med 1997;126:494]. Ann Intern Med 1996;125:433– 41.

87. Haramati N., Staron RB., Barax C., Feldman F. Magnetic resonance imaging of occult fractures of the proximal femur. Skeletal Radiol 1994; 23(1): 19-22.

88. He JH, Zhou CP, Zhou ZK, Shen B, Yang J, Kang PD, Pei FX. Meta-analysis comparing total hip arthroplasty with hemiarthroplasty in the treatment of displaced femoral neck fractures in patients over 70 years old. Chin J Traumatol. 2012;15(4):195-200.

89. Healy TJ, Knight PR, editors. Wylie and Churchill-Davidson's a Practice of Anesthesia. London: Arnold Press; 2003. p. 1213-34.

90. Hedbeck CJ, Blomfeldt R, Lapidus G, Tornkvist H, Ponzer S, Tidermark J. Unipolar hemiarthroplasty versus bipolar hemiarthroplasty in the most elderly patients with displaced femoral neck fractures: a randomised, controlled trial. Int Orthop 2011.

91. Hedbeck CJ., Enocson A., Lapidus G. Comparison of bipolar hemiarthroplasty with total hip arthroplasty for displaced femoral neck fractures: a concise four-year follow-up of a randomized trial. J Bone Joint Surg Am 2011;93(5):445-450. PM:21368076.

92. Herrera A, Domingo LJ, Calvo A, Martinez A, Cuenca A. A comparative study of trochanteric fractures treated with the Gamma nail or the proximal femoral nail. International Orthopaedics (SICOT) (2002) 26:365–369 DOI 10.1007/s00264-002-0389-6.

93. Hoff W.S., Bonadies J.A., Cachecho R., Dorlac W.C. East Practice Management Guidelines Work Group: update to practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in open fractures. J Trauma. 2011; 70 (3): 751-754.

94. Honton, J.L. Epidemiology of femoral transcervical fractures / J.L. Honton, X. Pacarel, L. Dupuy et al. // Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar Mot. – 1986. - Vol. 72, N 1. – P. 6-9.

95. Hu D., Tie K., Yang X., Tan Y., Alaidaros M., Chen L. Comparison of ceramic-on-ceramic to metal-on-polyethylene bearing surfaces in total hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Orthopaedic Surgery and Research 2015

96. Huskisson EC. Measurement of pain. Lancet 1974; II: 1127.31.

97. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. Lancet 2013.

98. Jean-Pierre P. Ouanes DO, Tomas VG, Sieber F. Special Anesthetic Consideration for the Patient with a Fragility Fracture Clinics and Geriatric Medicine 2014; Volume 30, Issue 2, Pages 243–259.

99. Jeffcote B, Li MG, Barnet-Moorcroft A, Wood D, Nivbrant B. Roentgen stereophotogrammetric analysis and clinical assessment of unipolar versus bipolar hemiarthroplasty for subcapital femur fracture: a randomized prospective study. ANZ J Surg 2010;80(4):242-246. PM:20575949.

100. Johansson T, Jacobsson SA, Ivarsson I, Knutsson A, Wahlstrom O. Internal fixation versus total hip arthroplasty in the treatment of displaced femoral neck fractures: a prospective randomized study of 100 hips. Acta Orthop Scand 2000;71(6):597-602. PM:11145387.

101. Jones H.W., P. Johnston, M. Parker Are short femoral nails superior to the sliding hip screw? A meta-analysis of 24 studies involving 3,279 fractures. Int. Orthop. – 2006. – Vol. 30, N 2. – P. 69-78.

102. Jones J.J., Mundy L.M., Blackman N., Shwarz M. Ferric carboxymaltose for anemic perioperative populations: a systematic literature review of randomized controlled trials. J. Blood Med. 2021; 12: 337-359.

103. Kammerlander C, Pfeufer D, Lisitano LA, Mehaffey S, Böcker W, Neuerburg C. Inability of Older Adult Patients with Hip Fracture to Maintain Postoperative Weight-Bearing Restrictions. J Bone Joint Surg Am. 2018 Jun 6;100(11):936-941.

104. Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? American Journal of Emergency Medicine 36(4) January 2018.

105. Keating JF., Grant A., Masson M., Scott NW., Forbes JF. Displaced intracapsular hip fractures in fit, older people: a randomised comparison of reduction and fixation, bipolar hemiarthroplasty and total hip arthroplasty. Health Technol Assess 2005;9(41):1. PM:16202351.

106. Kelly E., Cashman J., Imran F., Conroy R., O'Byrne J. Systematic review and meta-analysis of closed suction drainage versus non-drainage in primary hip arthroplasty. Surg Technol Int. 2014 Mar;24:295-301.

107. Khan SK, Kalra S, Khanna A, Thiruvengada MM, Parker MJ. Timing of surgery for hip fractures: a systematic review of 52 published studies involving 291,413 patients. Injury 2009; 40: 692–7.).

108. Kleweno C, Morgan J, Redshaw J, Harris M, Rodriguez E, Zurakowski D, Vrahas M, Appleton P. Short versus long cephalomedullary nails for the treatment of intertrochanteric hip fractures in patients older than 65 years. J Orthop Trauma. 2014 Jul;28(7):391-7.

109. Knobe M, Drescher W, Heussen N, Sellei RM, Pape HC. Is helical blade nailing superior to locked minimally invasive plating in unstable pertrochanteric fractures? Clin Orthop Relat Res 2012;470(8):2302-2312. PM:22311725.

110. Koval KJ, Aharonoff GB, Rosenberg AD, Bernstein RL, Zuckerman JD. Functional outcome after hip fracture. Effect of general versus regional anesthesia. Clin Orthop Relat Res 1998;(348):37-41. PM:9553531.

111. Koval KJ, Friend KD, Aharonoff GB, Zukerman JD. Weight bearing after hip fracture: a prospective series of 596 geriatric hip fracture patients. J Orthop Trauma. 1996;10(8):526-30.

112. Leclercq S, Benoit JY, de Rosa JP, Tallier E, Leteurtre C, Girardin PH. Evora® chromium-cobalt dual mobility socket: results at a minimum 10 years' follow-up. Orthop Traumatol Surg Res 2013;99:923-8. PMID:24176671.

113. Lee EA, Malatt C. Making the Hospital Safer for Older Adult Patients: A Focus on the Indwelling Urinary Catheter. Perm J. 2011 Winter; 15(1): 49–52.

114. Leino KA, Kuusniemi KS, Lertola KK, Olkkola KT. Comparison of four pain scales in patients with hip fracture or other lower limb trauma. Acta Anaesthesiol Scand. 2011 Apr;55(4):495-502.

115. Lennox IA, McLauchlan J. Comparing the mortality and morbidity of cemented and uncemented hemiarthroplasties. Injury 1993;24(3):185-186.

116. Lequesne M. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis. Semin Arthritis Rheum. 1991 Jun;20 (6 Suppl 2):48-54.

117. Leung KS., So WS., Shen WY., Hui PW. Gamma nails and dynamic hip screws for peritrochanteric fractures. A randomised prospective study in elderly patients. J Bone Joint Surg Br 1992;74(3):345-351. PM:1587874.

118. Liang J.L., Tiwari T., Moro P. et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2018; 67(2): 1–44.

119. Lin DY, Morrison C, Brown B, et al. Pericapsular nerve group (PENG) block provides improved short-term analgesia compared with the femoral nerve block in hip fracture surgery: a single-center double-blinded randomized comparative trial. Reg Anesth Pain Med. 2021;46:398-403.

120. Lopez-Lopez JA., Humphriss RL., Beswick AD., Thom H., Hunt LP., Burston A., Fawsitt CG, Hollingworth W., Higgins JP., Welton NJ, Blom AW., Marques EM. Choice of implant combinations in total hip replacement: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2017; 359

121. Luksameearunothai K, Sa-ngasoongsong P, Kulachote N, Thamyongkit S, Fuangfa P, Chanplakorn P. Usefulness of clinical predictors for preoperative screening of deep vein thrombosis in hip fractures. BMC Musculoskelet Disord. 2017; 18: 208.

122. Ma J, He L, Wang X et al. Relationship between admission blood glucose level and prognosis in elderly patients without previously known diabetes who undergo emergency non-cardiac surgery. Intern Emerg Med (2015) 10: 561–566

123. Ma J, Kuang M, Fan Z, Xingm F, Zhao Y, Zhang L, Chen H, Han C, Ma X. Comparison of clinical outcomes with InterTan vs Gamma nail or PFNA in the treatment of intertrochanteric fractures: A meta-analysis. Sci Rep. 2017; 7: 15962.

124. Macaulay W., Nellans KW., Iorio R., Garvin KL., Healy WL., Rosenwasser MP. Total hip arthroplasty is less painful at 12 months compared with hemiarthroplasty in treatment of displaced femoral neck fracture. HSS J 2008;4(1):48-54.

125. Mantz J., Hemmings HC., Boddaert J. Postoperative delirium in elderly surgical patients. Anesthesiology 2010; 112: 189–95.

126. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. JAMA 1994;271(2):134–9.

127. McKenzie PJ, Wishart HY, Smith G. Long-term outcome after repair of fractured neck of femur. Comparison of subarachnoid and general anaesthesia. Br J Anaesth 1984;56(6):581-585. PM:6721969.

128. Meagher DJ. Delirium: optimising management. BMJ 2001;322:144-149

129. Meinberg E, Agel J, Roberts C, et al. Fracture and Dislocation Classification Compendium–2018, Journal of Orthopaedic Trauma. Volume 32: Number 1; Supplement, January 2018.

130. Metsemakers W.-J., Zalavras C. Trauma – ICM Philly [Электронный ресурс]. What is the most optimal prophylactic antibiotic coverage and treatment duration for open fractures of long bones? URL: https://icmphilly.com/questions/what-is-the-most-optimal-prophylaxtic-antibiotic-coverage-and-treatment-duration-for-open-fractures-of-long-bones. (дата обращения: 01.08.2023).

131. Miller RD, editor. Anaesthesia 7th ed. New York: Churchill Livingstone; 2009. p. 1799-800.

132. Monzon DG., Vazquez J., Jauregui JR., Iserson KV. Pain treatment in post-traumatic hip fracture in the elderly: regional block vs. systemic non-steroidal analgesics. Int J Emerg Med 2010;3(4):321-325. PM:21373300.

133. Mosfeldt M, Pedersen O, Riis T, Worm P, van der Mark S, Duus B, Lauritzen J. Value of routine blood tests for prediction of mortality risk in hip fracture patients. Acta Orthopaedica 2012; 83 (1): 31–35 31.

134. Mosaffa F, Taheri M, Manafi Rasi A, et al. Comparison of pericapsular nerve group (PENG) block with fascia iliaca compartment block (FICB) for pain control in hip fractures: A double-blind prospective randomized controlled clinical trial. Orthop Traumatol Surg Res. 2022;108:103135

135. Müller ME, Allgöwer M, Schneider R, Willenegger H. Manual of Internal fixation. 1991.

136. Munro J, Booth A, Nicholl J. Routine preoperative testing: a systematic review of the evidence. Health Technol Assess 1997;1(12):1–62.

137. National Clinical Guideline Centre. (2010) Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. London: (Guideline Ref ID: NCGC2010A).

138. National Clinical Guideline Centre. The Management of Hip Fracture in Adults. London: National Clinical Guideline Centre. 2013.

139. National Institute of Health and Care Excellence, Hip fracture: management. NICE. Clinical Guideline. 2017.

140. NICE Clinical Guidelines, No. 92 National Clinical Guideline Centre. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital, 2010.

141. Norris R, Bhattacharjee D, Parker MJ. Occurrence of secondary fracture around intramedullary nails used for trochanteric hip fractures: A systematic review of 13,568 patients. Injury, Int. J. Care Injured 43 (2012) 706–711

142. Norwegian National Advisory Unit on Arthroplasty and Hip Fractures. Norwegian Hip Fracture Register June 2016, ISBN: 978-82-91847-21-4 ISSN: 1893-8906 (Printed version)1893-8914 (Online) Available from:http://nrlweb.ihelse.net/eng/Rapporter/Report2016_english.pdf.

143. Norwegian National Advisory Unit on Arthroplasty and Hip Fractures. Norwegian Hip Fracture Register Report. 2016.

144. Novack V., Jotkowitz A., Etzion O., Porath A. Does delay in surgery after hip fracture lead to worse outcomes? A multicenter survey. Int J Qual Health Care 2007;19(3):170-176. PM:17309897.

145. Nuti R., Bianchi G., Brandi M.L., et al. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. Rheumatol. Int. 2006 Mar;26 (5):445-53.

146. Pandey R., McNally E., Ali A., Bulstrode C. The role of MRI in the diagnosis of occult hip fractures. Injury 1998; 29(1):61-63. PM:9659484.

147. Parker MJ, Blundell C. Choice of implant for internal fixation of femoral neck fractures - meta analysis of 25 randomised trials including 4925 patients. Acta Orthop Scand 1998;69(2):138-43.

148. Parker MJ, Cawley S., Palial V., Internal fixation of intracapsular fractures of the hip using a dynamic locking plate Two-year follow-up of 320 patients. Bone Joint J 2013;95-B:1402–5.

149. Parker MJ, Handoll HH. Gamma and other cephalocondylic intramedullary nails versus extramedullary implants for extracapsular hip fractures in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3).

150. Parker MJ, Khan RJ, Crawford J, Pryor GA. Hemiarthroplasty versus internal fixation for displaced intracapsular hip fractures in the elderly. A randomised trial of 455 patients. J Bone Joint Surg Br 2002;84(8):1150-1155. PM:12463661.

151. Parker MJ. Missed hip fractures. Archives of Emergency Medicine. 1992; 9:23-27.

152. Pashikanti L, Von Ah D. Impact of early mobilization protocol on the medical-surgical inpatient population: an integrated review of literature. Clin Nurse Spec. 2012 Mar-Apr;26(2):87-94.

153. Pauwels F. Der schenkelhalsbruch ein mecha- nisches problem. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1935; 63, 1-135.

154. Pfeufer D, Zeller A, Mehaffey S, Böcker W, Kammerlander C, Neuerburg C. Weight-bearing restrictions reduce postoperative mobility in elderly hip fracture patients. Arch Orthop Trauma Surg. 2019 Sep;139(9):1253-1259

155. Pioli G, Barone A, Oliveri M, et al: Predictors of mortality after hip fracture: Results from 1-year follow-up. Aging Clin Exp Res 5:381-387, 2006.

156. Pipkin G. Treatment of grade IV fracture-dislocation of the hip. J Bone Joint Surg Am. 1957;39:1027–1042.

157. Podsiadlo, D; Richardson, S (1991). "The timed 'Up & Go': A test of basic functional mobility for frail elderly persons". Journal of the American Geriatrics Society. 39 (2): 142–8

158. Pownall E. Using a patient narrative to influence orthopaedic nursing care in fractured hips. Journal of Orthopaedic Nursing 2004, 8(3):151-9.

159. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures 2017, the American Society of Anesthesiologists. Anesthesiology 2017; 126:376–93.

160. Raia FJ, Chapman CB, Herrera MF, Schweppe MW, Michelsen CB, Rosenwasser MP. Unipolar or bipolar hemiarthroplasty for femoral neck fractures in the elderly? Clin Orthop Relat Res 2003;(414):259-265. PM:12966301.

161. Rathmell JP, Fields HL, editors. Pain pathophysiology and management. Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: The McGraw Hill; 2012. p. 71-3.

162. Resch S., Thorngren KG. Preoperative traction for hip fracture: a randomized comparison between skin and skeletal traction in 78 patients. Acta Orthop Scand 1998;69(3):277-279. PM:9703402.

163. Ricci WM., Rocca GJD., Combs C., Borrelli J. The medical and economic impact of preoperative cardiac testing in elderly patients with hip fractures. Injury 2007;38(3):49-52.

164. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al: Reduction in postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: Results from overview of randomized trials. BMJ 321:1-12, 2000.

165. Rogmark C, Carlsson A, Johnell O, Sernbo I. A prospective randomised trial of internal fixation versus arthroplasty for displaced fractures of the neck of the femur. Functional outcome for 450 patients at two years. J Bone Joint Surg Br 2002;84(2):183-188. PM:11922358.

166. Rogmark C, Johnell O. Primary arthroplasty is better than internal fixation of displaced femoral neck fractures: A meta-analysis of 14 randomized studies with 2,289 patients, Acta Orthopaedica (2006), 77:3, 359-367, DOI: 10.1080/17453670610046262.

167. Rohde LE, Polanczyk CA, Goldman L, Cook EF, Lee RT, Lee TH. Usefulness of transthoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. Am J Cardiol 2001;87:505–9.

168. Rosen JE., Chen FS., Hiebert. Efficacy of preoperative skin traction in hip fracture patients: a prospective, randomized study. 2001. 10004475; http://informahealthcare.com/loi/occ.

169. Ruedi TP, Buckley RE, Moran CG. AO Principles of Fracture Management. 2007.

170. Sadowski C., Lubbeke A., Saudan M., Riand N., Stern R., Hoffmeyer P. Treatment of reverse oblique and transverse intertrochanteric fractures with use of an intramedullary nail or a 95 degrees screw-plate: a prospective, randomized study. J Bone Joint Surg Am 2002;84-A(3):372-381.

171. Salar O, Holley J, Baker B, Ollivere BJ, Moran CG. Omitting pre-operative coagulation screening tests in hip fracture patients: stopping the financial cascade? Injury. 2014 Dec;45(12):1938-41.

172. Santini S, Rebeccato A, Bolgan I, Turi G. Hip fractures in elderly patients treated with bipolar hemiarthroplasty: Comparison between cemented and cementless implants. Journal of Orthopaedics and Traumatology 2005;6(2):80-87.

173. Saygi B., Ozkan K., Eceviz E., Tetik C., Sen C. Skin traction and placebo effect in the preoperative pain control of patients with collum and intertrochanteric femur fractures. Bull NYU Hosp Jt Dis 2010;68(1):15-17. PM:20345356.

174. Schipper IB., Steyerberg EW., Castelein RM. Treatment of unstable trochanteric fractures. Randomised comparison of the gamma nail and the proximal femoral nail. J Bone Joint Surg Br 2004;86(1):86-94. PM:14765872.

175. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of hip fracture in older people, Clinical Guideline. 2009.

176. Senthi S, Munro JT, Pitto RP. Infection in total hip replacement: meta-analysis. Int Orthop. 2011 Feb; 35(2): 253–260.

177. Shiga T, Wajima Z, OheY. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients. Systematic review, meta-analysis and meta-regression. Canadian Journal of Anesthesia 2008; 55: 146–54.

178. Shin H.W., Park J.J., Kim H.J. et al. Efficacy of perioperative intravenous iron therapy for transfusion in orthopedic surgery: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019; 14(5): e0215427.

179. Simmermacher RK, Ljungqvist J, Bail H, Hockertz T, Vochteloo AJ, Ochs U, Werken C, AO-PFNA study group. The new proximal femoral nail antirotation (PFNA) in daily practice: results of a multicentre clinical study. Injury. 2008;39:932–939.

180. Skoldenberg O., Ekman A., Salemyr M., Boden H. Reduced dislocation rate after hip arthroplasty for femoral neck fractures when changing from posterolateral to anterolateral approach. Acta Orthop 2010;81(5):583-587. PM:20860452.

181. Skrobik Y. Delirium prevention and treatment. Anesthesiology clinics. 2011; 29:721–727.

182. Socci AR, Casemyr NE, Leslie MP, Baumgaertner MR. Implant options for the treatment of intertrochanteric fractures of the hip. Bone Joint J 2017;99-B:128–33.

183. Sorger J.I., Kirk P.G., Ruhnke C.J. et al. Once daily, high dose versus divided, low dose gentamicin for open fractures. Clin Orthop Relat Res. 1999; (366): 197-204.

184. Stern R, Lübbeke A, Suva D, Miozzari H, Hoffmeyer P Prospective randomised study comparing screw versus helical blade in the treatment of low-energy trochanteric fractures. Int Orthop. 2011 Dec; 35(12): 1855–1861.

185. Symeonidis P, Clark D. Assessment of malnutrition in hip fracture patients: Effects on surgical delay, hospital stay and mortality. Acta Orthop. Belg., 2006, 72, 420-427.

186. Takahara S., Tokura T., Nishida R. et al. Ampicillin/sulbactam versus cefazolin plus aminoglycosides for antimicrobial prophylaxis in management of Gustilo type IIIA open fractures: A retrospective cohort study. Injury. 2022; 53 (4): 1517-1522

187. Talsnes O, Hjelmstedt F, Dahl OE, Pripp AH, Reikeras O. Int Orthop. Clinical and biochemical prediction of early fatal outcome following hip fracture in the elderly. 2011 Jun; 35(6): 903–907.

188. Taylor F., Wright M., Zhu M. Hemiarthroplasty of the Hip with and without Cement: A Randomized Clinical Trial. J Bone Joint Surg Am 2012;999(2):577-583.

189. Thierry P, Justin D, Anthony A, Edward J. Management of femoral neck fractures in the young patient: A critical analysis review. World J Orthop 2014. July 18; 5(3): 204-217.

190. Thorngren K.G. National Registration of Hip Fractures in Sweden. European Instructional Course Lectures 2009; 9: 11-18.

191. Tian P, Li Z, Xu G, Sun X, Ma X. Partial versus early full weight bearing after uncemented total hip arthroplasty: a meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2017; 12:31.

192. Utrilla AL., Reig JS., Munoz FM., Tufanisco CB. Trochanteric gamma nail and compression hip screw for trochanteric fractures: a randomized, prospective, comparative study in 210 elderly patients with a new design of the gamma nail. J Orthop Trauma 2005;19(4):229-233. PM:15795570.

193. Valentin N., Lomholt B., Jensen JS., Hejgaard N., Kreiner S. Spinal or general anaesthesia for surgery of the fractured hip? A prospective study of mortality in 578 patients. Br J Anaesth 1986;58(3):284-291. PM:3947489.

194. Van den Bekerom MP, Hilverdink EF, Sierevelt IN et al. A comparison of hemiarthroplasty with total hip replacement for displaced intracapsular fracture of the femoral neck: a randomised controlled multicentre trial in patients aged 70 years and over. J Bone Joint Surg Br 2010;92(10):1422-1428. PM:20884982.

195. Varela-Egocheaga JR., Iglesias-Colao R., Suarez-Suarez MA., Fernandez-Villan M., Gonzalez-Sastre V., Murcia-Mazon A. Minimally invasive osteosynthesis in stable trochanteric fractures: a comparative study between Gotfried percutaneous compression plate and Gamma 3 intramedullary nail. Arch Orthop Trauma Surg 2009;129(10):1401-1407. PM:19672606.

196. Verettas DA., Ifantidis P., Chatzipapas CN. Systematic effects of surgical treatment of hip fractures: gliding screw-plating vs intramedullary nailing. Injury 2010;41(3):279-284. PM:20176167.

versus extramedullary implants for extracapsular hip fractures in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD000093.

197. Williams J, Allen F, Kedrzycki M, Shenava Y, Gupta R. Use of Multislice CT for Investigation of Occult Geriatric Hip Fractures and Impact on Timing of Surgery Geriatr. Orthop Surg Rehabil. 2019; 10: 2151459318821214.

198. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. JAMA 2010;304(4):443–51.

199. Yamada K, Inomata S, Saito S. Minimum effective volume of ropivacaine for ultrasound-guided supra-inguinal fascia iliaca compartment block. Sci Rep. 2020;10:21859.

200. Yin S., Zhang D., Du H., Du H., Yin Z., Qiu Y. Is there any difference in survivorship of total hip arthroplasty with different bearing surfaces? A systematic review and network meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015; 8(11): 21871–21885

201. Yip DK., Chan CF., Chiu PK., Wong JW., Kong JK. Why are we still using pre-operative skin traction for hip fractures? Int Orthop 2002;26(6):361-364. PM:12466869.

202. Yoo Je-hyun, Seok-woo Kim, Yoon-hae Kwak, Hong-kyun Kim, Ji-hyo H, Jung-uk K, Sung-in Hong. Low energy fractures: what is the difference? specific features and clinical outcomes by minimally invasive locking plates Biomedical Research (2017) Volume 28, Issue 1.

203. Zhang LL, Zhang Y, Ma X, Liu Y Multiple cannulated screws vs. dynamic hip screws for femoral neck fractures: A meta-analysis. Orthopade. 2017 Nov;46(11):954-962.

204. Zhang S, Zhang K. Jia Y, Yu B, Feng W. InterTan nail versus proximal femoral nail antirotation-asia in the treatment of unstable trochanteric fractures. Orthopedics 2013;36(3): e288-e294.

205. Zhou X, Li J, Xiong Y, Jiang L, Li W, Wu LD. Do we really need closed-suction drainage in total hip arthroplasty? A meta-analysis. International Orthopaedics (SICOT) (2013) 37:2109–2118.

206. Davison BL, Weinstein SL. Hip fractures in children: a long-term follow-up study. J Pediatr Orthop. 1992;12:355–8.

207. Eberl R, Singer G, Ferlic P, Weinberg AM, Hoellwarth ME. Post-traumatic coxa vara in children following screw fxation of the femoral neck. Acta Orthop. 2010;81:442–5.

208. Chunxing W, Ning B, Ping X, Song J, Wang D. Efficacy and complications after delayed fxation of femoral neck fractures in children. J Orthop Surg. 2019. https://doi.org/10.1177/2309499019889682.

209. Engström Z, Wolf O, Hailer YD. Epidemiology of pediatric femur fractures in children: the Swedish Fracture Register. BMC Musculoskelet Disord. 2020 Dec 1;21(1):796. doi: 10.1186/s12891-020-03796-z. PMID: 33261600; PMCID: PMC7706285.

210. Patterson, J. T., Tangtiphaiboontana, J., & Pandya, N. K. Management of pediatric femoral neck fracture. Journal of American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2018;26(12):411–419.

211. Ratlif A. H. Fractures of the neck of the femur in children. The Journal of Bone and Joint Surgery British. 1962;44B(3):528–542.

212. Mirdad T. Fractures of the neck of femur in children: An experience at the Aseer Central Hospital, Abha, Saudi Arabia. Injury. 2002;33(9):823–827.

213. Hughes L. O., Beaty J. H. Fractures of the head and neck of the femur in children. The Journal of Bone and Joint Surgery. 1994;6(2):283–292.

214. Лазарев А.Ф., Солод Э.И., Рогозин А.О. Лечение переломов проксимального отдела бедренной кости на фоне остеопороза //Вестник травматологии и ортопедии. – 2004. – № 1. – С. 27-31.

215. Hajdu S., Oberleitner G. et al Fractures of the head and neck of the femur in children: an outcome study.// International Orthopaedics (SICOT) 2011 35: 883–888. DOI 10.1007/s00264-010-1039-z.

216. Boyle MJ, Hogue GD, Heyworth BE, Ackerman K, Quinn B, Yen YM, et al. Femoral neck stress fractures in children younger than 10 years of age. J Pediatr Orthop 2017;37:e96-9.

217. Caldwell L, Chan CM, Sanders JO, Gorczyca JT. Detection of femoral neck fractures in pediatric patients with femoral shaft fractures. J Pediatr Orthop 2017;37:e164-7.

218. Haddad FS, Bann S, Hill RA, Jones DH. Displaced stress fracture of the femoral neck in an active amenorrhoeic adolescent. Br J Sports Med 1997;31:70-2.

219. Palocaren T. Femoral neck fractures in children: A review. Indian J Orthop 2018;52:501-6.

220. Forster NA, Ramseier LE, Exner GU. Undisplaced femoral neck fractures in children have a high risk of secondary displacement. J Pediatr Orthop B. 2006 Mar;15(2):131-3. doi: 10.1097/01.bpb.0000188249.17148.eb. PMID: 16436949.

221. Bali K, Sudesh P, Patel S, Kumar V, Saini U, Dhillon MS. Pediatric femoral neck fractures: our 10 years of experience. Clin Orthop Surg. 2011 Dec;3(4):302-8. doi: 10.4055/cios.2011.3.4.302. Epub 2011 Dec 1. PMID: 22162793; PMCID: PMC3232358.

222. Pandey RA, John B. Current controversies in management of fracture neck femur in children: A review. J Clin Orthop Trauma. 2020 Oct;11(Suppl 5):S799-S806. doi: 10.1016/j.jcot.2020.05.029. Epub 2020 May 30. PMID: 32999559; PMCID: PMC7503071.

223. Dendane MA, Amrani A, El Alami ZF, El Medhi T, Gourinda H. Displaced femoral neck fractures in children: are complications predictable? Orthop Traumatol Surg Res. 2010;96:161e165. https://doi.org/10.1016/j.rcot.2010.02.004.

224. Varshney MK, Kumar A, Khan SA, Rastogi S. Functional and radiological outcome after delayed fixation of femoral neck fractures in pediatric patients. J Orthop Traumatol. 2009;10:211e216. https://doi.org/10.1007/s10195-009- 0072-4.

225. Azam MQ, Iraqi AA, Sherwani MKA, et al. Delayed fixation of displaced type II and III pediatric femoral neck fractures. Indian J Orthop. 2009;43(3):253e258.

226. Togrul E, Bayram H, Gulsen M, Kalaci A, Ozbarlas S. Fractures of the femoral neck in children: long-term follow-up in 62 hip fractures. Injury. 2005;36(1): 123e130. https://doi.org/10.1016/j.injury.2004.04.010.

227. Panigrahi, R., Sahu, B., Mahapatra, A. K., Palo, N., Priyadarshi, A., & Biswal, M. R. (2015). Treatment analysis of paediatric femoral neck fractures: A prospective multicenter theraupetic study in Indian scenario. International Orthopaedics, 39(6), 1121–1127.

228. Bukva, B., Abramović, D., Vrgoč, G., Marinović, M., Bakota, B., Dučić, S., et al. Femoral neck fractures in children and the role of early hip decompression in fnal outcome. Injury. 2015;46:44–S47.

229. Pandey RA, John B. Current controversies in management of fracture neck femur in children: A review. J Clin Orthop Trauma. 2020 Oct;11(Suppl 5):S799-S806. doi: 10.1016/j.jcot.2020.05.029. Epub 2020 May 30. PMID: 32999559; PMCID: PMC7503071.

230. Gomez JA, Shore BJ, Hresko MT. Pediatric Femur Fractures. New York: Springer Science+Business Media; 2016:85-97.

231. Ju, L., Jiang, B., Lou, Y., & Zheng, P. Delayed treatment of femoral neck fractures in 58 children: Open reduction internal fxation versus closed reduction internal fxation. Journal of Pediatric Orthopaedics Part B.2016; 25(5):459–465.

232. Song, K.-S. Displaced fracture of the femoral neck in children. The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume. 2010;92-B(8):1148–1151.

233. Chen, Y., Zhang, X., Guo, H., Liu, N., Ren, J., & Lu, C. Poor outcomes of children and adolescents with femoral neck fractures: A meta-analysis based on clinical studies. Orthopaedic Surgery. 2020;12(2):639–644.

234. Новикова В.С., Кулешов О.В., Ульрих Г.Э. Регионарная анестезия при операциях на тазобедренном суставе у детей. Обзор литературы // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2023. - Т. 13. - №4. - С. 537-550. doi: 10.17816/psaic1548.

235. Murphy RF, Naqvi M, Miller PE, Feldman L, Shore BJ. Pediatric orthopaedic lower extremity trauma and venous thromboembolism. J Child Orthop. 2015 Oct;9(5):381-4. doi: 10.1007/s11832-015-0697-1. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26459458; PMCID: PMC4619371.

236. Травматология. Национальное руководство. 4-е изд. Под ред. акад. РАН Г.П. Котельникова, акад. РАН С.П. Миронова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 784 с.

237. Joeris, Alexander & Lutz, Nicolas & Blumenthal, Andrea & Slongo, Theddy & Audigé, Laurent. (2016). The AO Pediatric Comprehensive Classification of Long Bone Fractures (PCCF) - Part I. Acta orthopaedica. 88. 1-10. 10.1080/17453674.2016.1258532.

238. Детская травматология / Г. А. Баиров, А. И. Горенштейн, А. Г. Баиндурашвили [и др.]. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Санкт-Петербург : Питер, 2000. – с.302 – (Современная медицина). – ISBN 5-8046-0002-8. – EDN VHYETT

239. Patterson JT, Tangtiphaiboontana J, Pandya NK. Management of Pediatric Femoral Neck Fracture. J Am Acad Orthop Surg. 2018 Jun 15;26(12):411-419. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00362. PMID: 29781820.

240. Горелкин, Д. О. Особенности диагностики переломов бедра у детей (обзор литературы) / Д. О. Горелкин, В. Н. Мялин // Медицина и физическая культура: наука и практика. – 2021. – Т. 3, № 3(11). – С. 17-25. – DOI 10.20310/2658-7688-2021-3-3(11)-17-25. – EDN HIPXCV.

241. Choy WS, Cha Y, Kim JT, Yoo JI, Kim JW. Avulsion fractures around the hip joint and pelvis. J Musculoskelet Trauma. 2025;38(2): 53-62. DOI: https://doi.org/10.12671/jmt.2025.00010.

242. Ruiz Santiago, F., Santiago Chinchilla, A., Ansari, A., Guzmán Álvarez, L., Castellano García, M. del M., Martínez Martínez, A., & Tercedor Sánchez, J. (2016). Imaging

of Hip Pain: From Radiography to Cross-Sectional Imaging Techniques. Radiology Research and Practice, 2016, 1–15. doi:10.1155/2016/6369237.

243. / В. И. Зорин, К. А. Афоничев, А. Г. Баиндурашвили [и др.]. Травматология детского возраста – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2025. – с. 217-219 – ISBN 978-5-9704-8535-4. – DOI 10.33029/9704-8535-4-TDD-2025-1-320. – EDN TPJSDD.

244. Slongo TF, Audigé L; AO Pediatric Classification Group. Fracture and dislocation classification compendium for children: the AO pediatric comprehensive classification of long bone fractures (PCCF). J Orthop Trauma. 2007 Nov-Dec;21(10 Suppl):S135-60. doi: 10.1097/00005131-200711101-00020. PMID: 18277238., 236.

245. Albtoush OM, Bani-Issa J, Zitzelsberger T etal. Avulsion Injuries of the Pelvis and Hip. Fortschr Röntgenstr 2020; 192: 431–440.

246. В. И. Зорин, С. В. Виссарионов, О. А. Купцова. Основы транспортной и лечебной иммобилизации при скелетной травме у детей – Санкт-Петербург: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – 52 с. – ISBN 978-5-907276-43-7. – EDN PIJCNE.

247. Zacher J, Gursche A. 'Hip' pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003 Feb;17(1):71-85. doi: 10.1016/s1521-6942(02)00108-0. PMID: 12659822.].

248. Основы транспортной и лечебной иммобилизации при скелетной травме у детей / В. И. Зорин, С. В. Виссарионов, О. А. Купцова ; федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – с. 33 – ISBN 978-5-907276-43-7. – EDN PIJCNE

249. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи//Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В., Кумирова Э.В. и др. //ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, 2016 г., 94 с.

250. Алгоритмы оценки и лечения боли у детей. — М.: Издательство «Проспект», 2020. — 64

251. Zhou, X. D., Zhang, Y., Jiang, L. F., Zhang, J. J., Zhou, D., Wu, L. D., Huang, Y., Xu, N. W. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Intertrochanteric Fractures: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. Orthopaedic Audio-Synopsis Continuing Medical Education [Sound Recording] 2019; 4: 635-642;

252. Watts, C. D., Houdek, M. T., Sems, S. A., Cross, W. W., Pagnano, M. W. Tranexamic Acid Safely Reduced Blood Loss in Hemi- and Total Hip Arthroplasty for Acute

Femoral Neck Fracture: A Randomized Clinical Trial. Journal of Orthopaedic Trauma 2017; 7: 345-35

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Руководитель:

Дубров В.Э. д.м.н., профессор. ГУНУ ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова г.Москва, член АТОР

Исполнительный редактор:

Шелупаев А.А. ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» г.Москва, член АТОР

Эксперты разработчики:

Арутюнов Г.П. д.м.н., профессор, член-корр. РАН. ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Кафедра пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики г.Москва, член РМНОТ

Белов М.В. к.м.н., ГАУЗ ЯО «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.В.Соловьева», член АТОР

Богопольская А.С. ФГБУ «РНИИТО им.Р.Р.Вредена» МЗ РФ г.Санкт-Петербург, член АТОР

Божкова С.А. д.м.н. ФГБУ «РНИИТО им.Р.Р.Вредена» МЗ РФ г.Санкт-Петербург, член АТОР

Боярков А.В. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова ФДПО Кафедра Анестезиологии и Реаниматологии г.Москва, член ФАР

Воронцова Т.Н. д.м.н. ФГБУ «РНИИТО им.Р.Р.Вредена» МЗ РФ г.Санкт-Петербург, член АТОР

Гильфанов С.И. д.м.н., профессор. ФГБУ ДПО ЦГМА Управления Делами Президента Российской Федерации г.Москва, член АТОР

Губин А.В. д.м.н., профессор. ФГБУ «НМИЦ ТО им Н.Н. Приорова» МЗ РФ г.Москва, член АТОР

Загородний Н.В. д.м.н., профессор, член-корр. РАН. ФГБУ «НМИЦ ТО им Н.Н. Приорова» МЗ РФ г.Москва, член АТОР

Злобина Ю.С. к.м.н. ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» г.Москва, член АТОР

Кокорев А.И. к.м.н. ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России г.Москва, член АТОР

Корячкин В.А. д.м.н., профессор. ФГБУ «РНИИТО им.Р.Р.Вредена» МЗ РФ г.Санкт-Петербург, член АТОР

Костюк Г.П. д.м.н., профессор. ФДПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Кафедра Психиатрии г.Москва, член РОП

Лазарев А.Ф., д.м.н., ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России г.Москва, член АТОР

Литвина Е.А. д.м.н., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ г.Москва, член АТОР

Назаренко А.Г., д.м.н., директор ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России г.Москва, член АТОР, член-корреспондент РАН

Очкуренко А.А., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России г.Москва, член АТОР

Проценко Д.Н. к.м.н. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова ФДПО Кафедра Анестезиологии и Реаниматологии г.Москва, член ФАР

Рунихина Н.К. д.м.н., профессор. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Российский Геронтологический Научно-клинический Центр г.Москва, член РАГГ

Стафеев Д.В. к.м.н. ФГБУ «РНИИТО им.Р.Р.Вредена» МЗ РФ г.Санкт-Петербург, член АТОР

Тихилов Р.М. д.м.н., профессор. ФГБУ «РНИИТО им.Р.Р.Вредена» МЗ РФ г.Санкт-Петербург, член АТОР

Ткачева О.Н. д.м.н., профессор. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Российский Геронтологический Научно-клинический Центр г.Москва, член РАГГ

Цыкунов М.Б. д.м.н., профессор. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова ФДПО Кафедра Медицинской реабилитации г.Москва, член СРР

Шубняков И.И. к.м.н. ФГБУ «РНИИТО им.Р.Р.Вредена» МЗ РФ г.Санкт-Петербург, член АТОР

Кенис Владимир Маркович д.м.н., профессор ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И.Турнера» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

Бортулев Павел Игоревич к.м.н. ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И.Турнера» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

Волкова Ольга Анатольевна ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И.Турнера» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

Рецензенты:

Прохоренко В.М. д.м.н., профессор. ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л.Цивьяна» МЗ РФ, НГМУ Кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ г.Новосибирск, член АТОР

Давыдов С.О. д.м.н., профессор. ЧГМА Кафедра травматологии и ортопедии г.Чита, член АТОР

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Врачи-травматологи-ортопеды;
2. Врачи-анестезиологи-реаниматологи;
3. Врачи-терапевты;
4. Врачи-гериатры;
5. Врачи физической и реабилитационной медицины;
6. Специалисты в области организации здравоохранения и общественного здоровья.

Систематический поиск и отбор публикаций о клинических исследованиях:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных MEDLINE, PUBMED, COCHRANE.

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.

При разработке клинических рекомендаций были использованы:

1. Клинические исследования, вошедшие в базы данных MEDLINE, PUBMED, COCHRANE.
2. Материалы национальных гайдлайнов, Европейские и мировые клинические рекомендации оказания помощи при переломах проксимального отдела бедренной кости: American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) [32], National Institute of Health and Care Excellence (NICE) [139], Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [175], National Clinical Guideline Centre (NCGC) [137, 138], Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [29], Australian and New Zealand Hip Fracture Registry (ANZHFR) Steering Group [36].

3. Результаты исследований ведущих мировых организаций: Anaesthesia Trauma and Critical Care; American Society of Anesthesiologists; American Society of Regional Anesthesia; International Association for Trauma Surgery and Intensive Care Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland; Australian Society of Anaesthetists; European Society of Anaesthesiology, American College of Surgeons Committee on Trauma.

4. Российские национальные клинические рекомендации и стандарты по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений: «Клинические рекомендации (протоколы лечения) профилактика тромбоэмболических синдромов». Проблемы стандартизации в здравоохранении (2015); Российские клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии» (2012), Клинические рекомендации «Периоперационное ведение больных, получающих длительную антитромботическую терапию. Регионарная анестезия и лечение острой боли» (2014).

3. Определение УДД и УУР на основании результатов систематического поиска и отбора публикаций о КИ.

Таблица П1. Шкала оценки УДД для 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 П2. 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 П3. 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)

Клинико-экономический анализ не проводился. Публикации по фармакоэкономике анализу не подвергались.

Метод валидизации рекомендаций:

• Внешняя экспертная оценка;

• Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидизации рекомендаций

Настоящие рекомендации созданы в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 56034-2014, Методическими рекомендациями по разработке и актуализации клинических рекомендаций ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России». В своей предварительной версии рекомендации были рецензированы независимыми экспертами, которые оценивали то, насколько интерпретация представленных доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания. Получены комментарии практикующих врачей травматологов-ортопедов, анестезиологов-реаниматологов и клинических фармакологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их важности.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт рекомендаций обсуждался с последующим внесением соответствующих изменений.

Консультация и экспертная оценка

Предварительная версия будет выставлена для широкого обсуждения на сайте Ассоциации травматологов – ортопедов России (АТОР) (www.ator-rf.ru), Федерации анестезиологов-реаниматологов России (www.far.org.ru), Российского научного медицинского общества терапевтов (www.rnmot.ru), Российской Ассоциации Геронтологов

и Гериатров России (www.rosagg.ru) для того, чтобы лица, не участвовавшие в обсуждении, имели возможность высказать свое мнение.

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. Базовые требования к имплантации металлоконструкций и компонентов эндопротеза

А3.1.1 Канюлированные винты

- Контроль репозиции и положения винтов с использованием ЭОП в двух проекциях
- Винты должны проходить в шейке и параллельно её продольной оси
- Винты должны быть введены строго параллельно друг другу
- Резьбовая часть винтов должна быть расположена за линией перелома
- При установке винтов должны использоваться шайбы

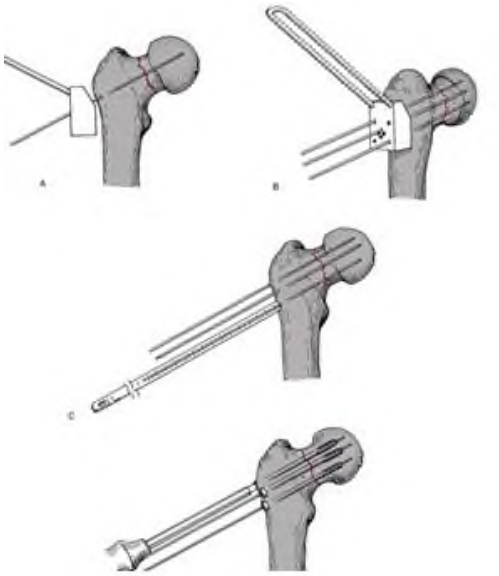


Рис. 7 Схематическое изображение техники введения канюлированных винтов

А3.1.2 Динамический бедренный винт

Корректная репозиция на ортопедическом столе:

- Закрытая репозиция
- Восстановление длины сегмента
- Восстановление ШДУ
- Восстановление антеверсии шейки (10-15º)

- **Контроль репозиции и положения динамического винта в двух проекциях под контролем ЭОП**
- **Tip-Apex Distance** (TAD)

Величина TAD должна быть меньше 25 мм (увеличение значения данного коэффициента достоверно увеличивает частоту прорезываний имплантата) [39]

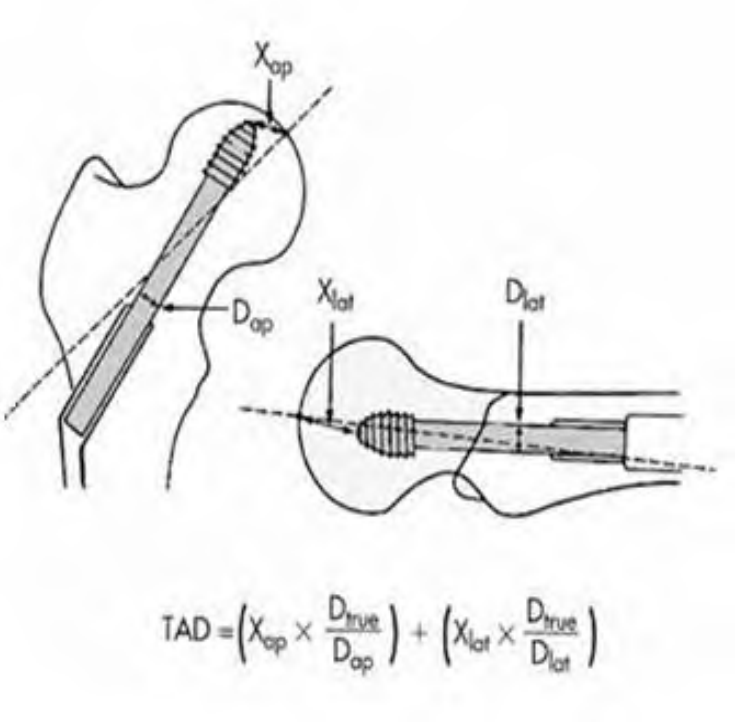


Рис.8 Методика расчета TAD (Tip-Apex Distance).

А3.1.3 Три винта костных динамических, введенных параллельно, фиксированных в пластине.

Рис. 8 Три винта костных динамических, введенных параллельно, фиксированных в пластине.

- Контроль репозиции и положения винтов с использованием ЭОП в двух проекциях
- Винты должны проходить в шейке и параллельно её продольной оси.
- Резьбовая часть винтов должна быть расположена за линией перелома.

А3.1.4 Проксимальный бедренный штифт

Целями операции являются:

- Восстановление длины сегмента.
- Восстановление ШДУ.
- Восстановление антеверсии шейки (10-15°).

Базовые требования к установке проксимального бедренного штифта:

- Точка введения штифта в области верхушки большого вертела.
- Контроль положения винта в шейке и головке БК при помощи ЭОП в двух проекциях.
- Tip-Apex Distance (TAD) менее 25 мм.

А3.1.5 Эндопротезирование

Целями имплантации вертлужного компонента эндопротеза при ТЭТБС являются:

- сохранение центра ротации;
- обеспечение угла инклинации вертлужного компонента в пределах 25-45°;
- угол ацетабулярной антеверсии 15±10°;

- костное покрытие не менее 70% площади поверхности компонента.

Бедренный компонент эндопротеза:

- сохранение длины конечности;
- восстановление офсета;
- нейтральное положение в диафизе;
- обеспечение толщины цементной мантии (при цементном типе фиксации) в пределах 2 мм.

Приложение А3.2. Основные упражнения лечебной гимнастики на этапе ранней послеоперационной реабилитации

1-е упражнение. Исходное положение (далее - И. п.) лежа на спине, руки перед грудью. Разведение рук в стороны — вдох, сведение — выдох (3—4 раза).

2-е упражнение. И. п. — лежа на спине, руки вдоль тела. Попеременное сгибание ног в коленных суставах с опорой стоп на поверхность постели (4—6 раз).

3-е упражнение. И. п. — лежа на спине, руки вдоль тела. Опираясь на полусогнутую здоровую ногу и частично, для сохранения устойчивости, на больную, приподнять таз и возвратиться в и. п. (2—3 раза).

4-е упражнение. И. п. — лежа на спине, руки на поясе. Попеременное поднимание прямых ног (поднимание поврежденной нижней конечности производится при поддержке ее методистом) (2—3 раза).

5-е упражнение. И. п. — сидя, руки к плечам вперед. Разведение плеч (сближение лопаток) — вдох, возвращение в и. п. — выдох (3—4 раза).

6-е упражнение. И. п. — сидя, свесив ноги за край постели. Сгибание и разгибание больной ноги в коленном суставе при поддержке и помощи здоровой ноги (4—5 раз).

7-е упражнение. И. п. — сидя, руки на поясе. Попеременно поворот корпуса влево и вправо с разведением рук в стороны (3 раза в каждую сторону).

8-е упражнение. И. п. — лежа на боку, большая нога лежит на здоровой. Сгибание больной ноги в коленном суставе с помощью здоровой (4—5 раз). В последующем аналогичное упражнение можно выполнять в И.п. лежа на животе.

9-е упражнение. И. п. — лежа на боку, здоровая нога полусогнута. Попытка приподнимания больной ноги (2—3 раза).

10-е упражнение. И. п. — лежа на животе, опираясь руками, согнутыми в локтевых суставах, на кушетку. Попеременное поднимание прямых ног с помощью инструктора-методиста по лечебной физкультуре (по 3 раза каждой ногой).

11-е упражнение. И. п. — сидя, руки согнуты на затылке. Вытягивание рук вверх — вдох, возвращение в и. п. — выдох (3—4 раза).

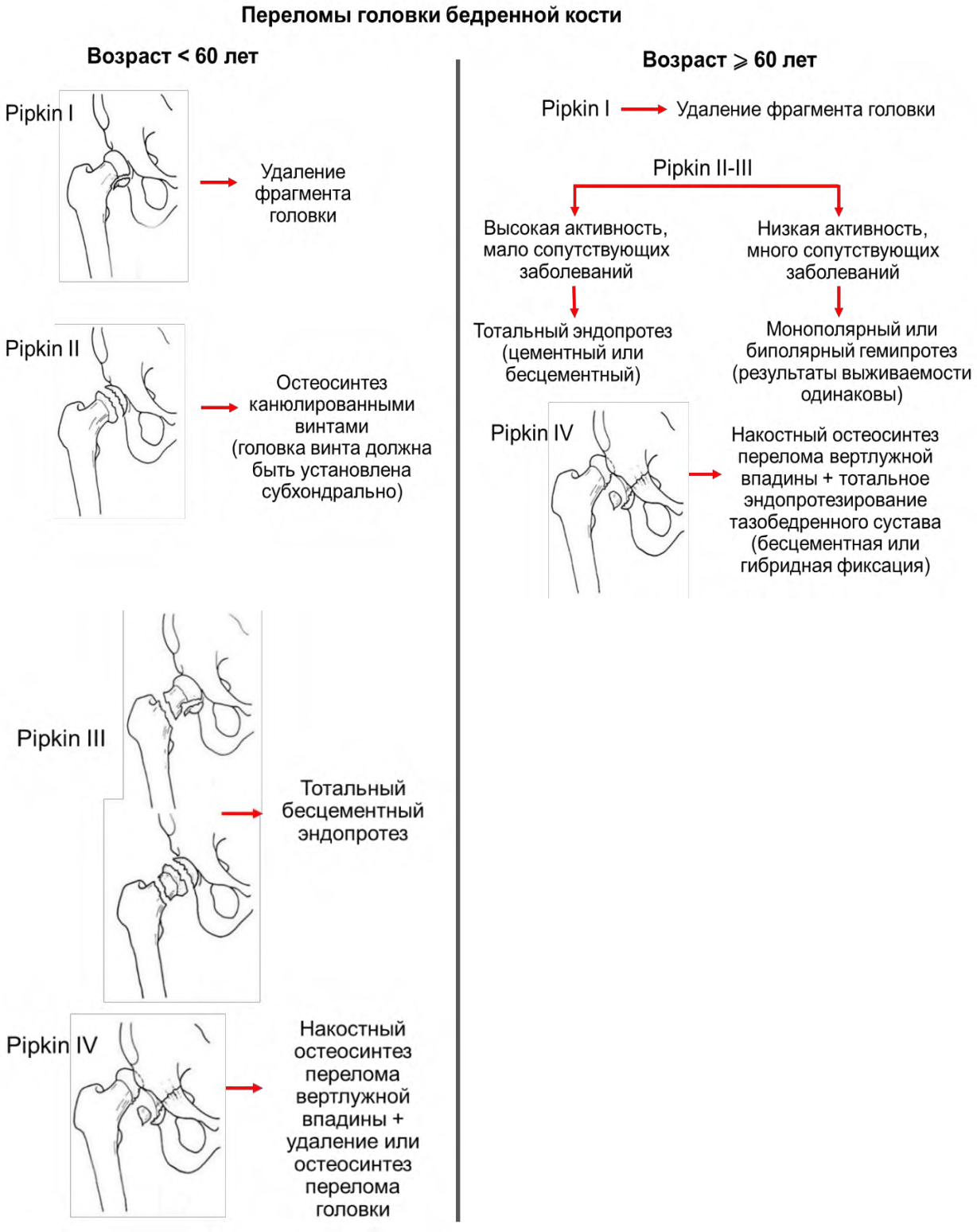
Приложение А3.3. Рекомендации ESA по временным интервалам между назначением антитромботических средств и выполнением нейроаксиальной блокады или удалением катетера взрослым пациентам [81]

Препараты	**Время последнего назначения препарата перед пункцией/удалением катетера**	**Время первого назначения препарата после пункции/удалением катетера**
Гепарин натрия** (с профилактической целью, при дозах <15000 сут)	За 4-6 часов	Спустя 1 час
Гепарин натрия** (лечебные дозы)	При в/в введении – за 4-6 часов При п/к введении – за 8-12 часов	Спустя 1 час Спустя 1 час
Группа гепарина (Низкомолекулярные гепарины) профилактические дозы	За 12 часов	Спустя 2-4 часа
Группа гепарина (Низкомолекулярные гепарины) лечебные дозы	За 24 часа	Спустя 2-4 часа
Фондапаринукс натрия – для профилактики <2,5 мг/сут	За 36-42 часа	Спустя 6-12 часов
Ривароксабан** – для профилактики <10 мг/сут	За 22-26 часов	Спустя 2-4 часа
Апиксабан** – для профилактики 2,5 мг	За 10-15 часов	Спустя 2-4 часа
Дабигатрана этексилат** – для профилактики 150-220 мг	Противопоказан в соответствии с инструкцией производителя	
Антагонисты витамина К (варфарин**)	Интервал времени, необходимый для достижения МНО<1,4	Сразу после удаления катетера
Ацетилсалициловая кислота**	Лечение не прерывается, прием препарата можно назначить непосредственно перед и сразу после пункции/удаления катетера	
Клопидогрел**	За 7 дней	Сразу после удаления катетера
Прасугрел	За 7 дней	Сразу после удаления катетера
Тикагрелор**	За 48-72 часа	Сразу после удаления катетера

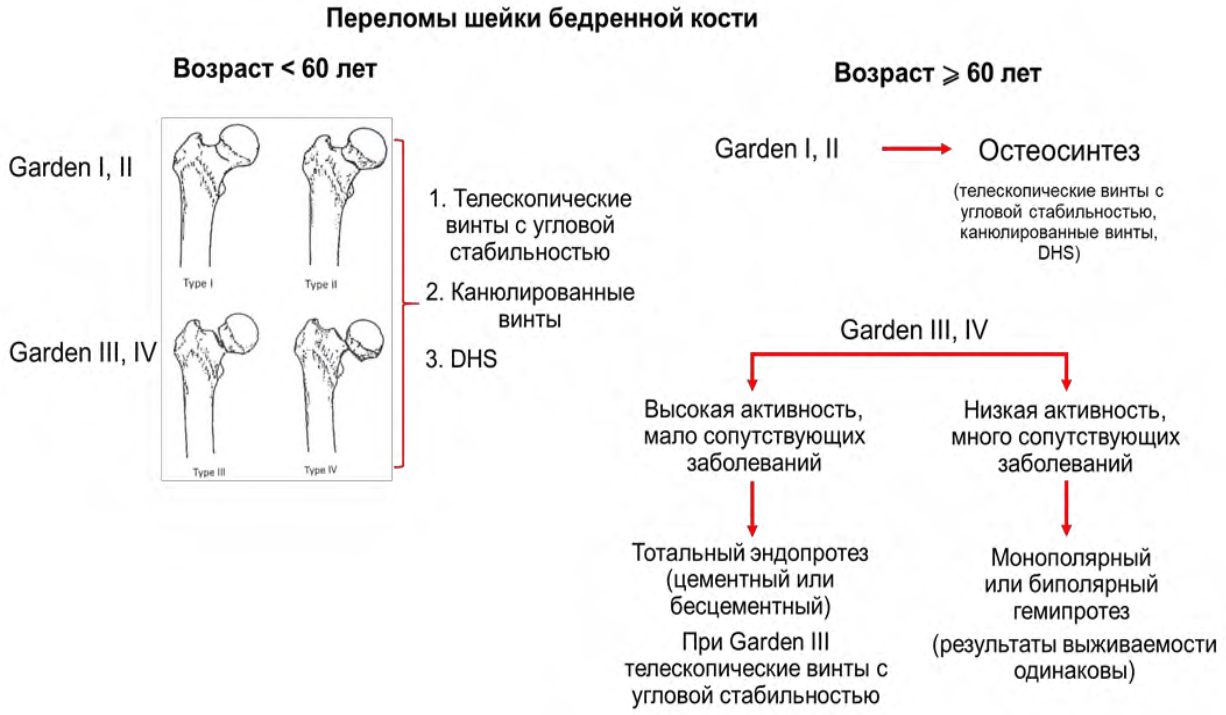
Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента с переломом проксимального отдела бедренной кости

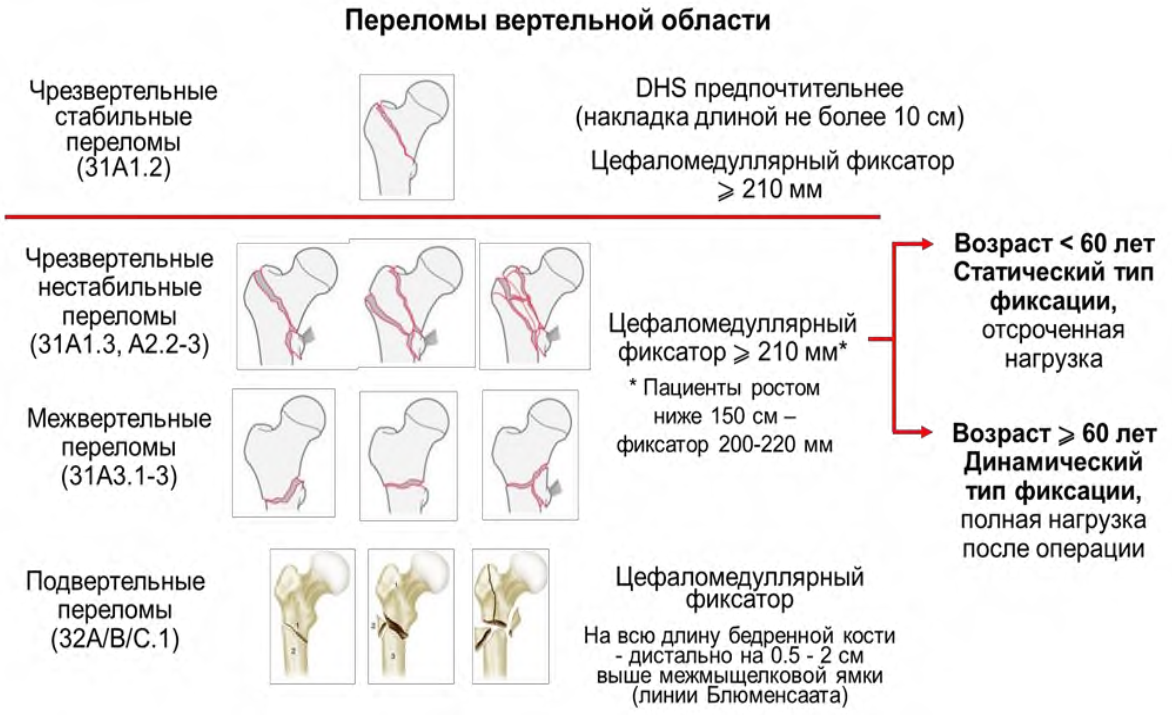
Приложение Б2. Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с переломами головки бедренной кости



Приложение Б3. Алгоритм выбора тактики лечения переломов шейки бедренной кости



Приложение Б4. Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с переломами вертельной области



Приложение В. Информация для пациентов

Переломы проксимального отдела бедренной кости (ППОБК) в большинстве случаев связаны с остеопорозом и возникают в результате т.н. «низкоэнергетической травмы», например, падения с высоты собственного роста.

При консервативном лечении пациентов старше 60 лет, получивших ППОБК, смертность очень высока и в первый год после травмы составляет более 70%, при этом смертность в течение первых шести месяцев после травмы достигает 62%.

Оперативное лечение позволяет в несколько раз снизить смертность пациентов с переломами шейки бедренной кости и переломами вертельной области, поэтому все пациенты с переломами проксимального отдела бедренной кости должны быть госпитализированны в стационар. Операция остеосинтеза или эндопротезирования (показания к которым определяет врач-травматолог-ортопед) должна быть проведена в первые 48 часов после травмы.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала оценки динамики активности в повседневной жизни Лекена (Leken's functional index)

Название на русском языке: Шкала оценки динамики активности в повседневной жизни Лекена

Оригинальное название: (Leken's functional index)

Источник: Lequesne M. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis. Semin Arthritis Rheum. 1991 Jun;20 (6 Suppl 2):48-54.

Тип: шкала

Назначение: оценка динамики активности пациентов в повседневной жизни

Содержание (шаблон):

Таблица 1. **БОЛЬ ИЛИ ДИСКОМФОРТ**

Параметр	Определение	Баллы
1. Боль или дискомфорт во время ночного отдыха	Нет	0
	Только при движении или в определенных положениях	1
	Без движения	2
2. Продолжительность утренней скованности или боли после вставания	Нет	0
	Менее 15 минут	1
	Больше или равно 15 минутам	2
3. Продолжительное стояние в течение 30 минут усиливает боль	Нет	0
	Да	1
4. Боль при ходьбе	Нет	0
	Только через какое-то время	1
	«стартовая» боль	2
5. Боль или дискомфорт в положении сидя в течение двух часов	Нет	0
	Да	1

Таблица 2. **МАКСИМАЛЬНАЯ ДИСТАНЦИЯ ПЕРЕДВИЖЕНИЯ**

Параметр	Определение	баллы
1. Максимальная дистанция передвижения	Не ограничена	0
	Более 1 км, но ограничена	1
	Около 1 км (15 минут)	2
	Около 500-900 м (8-15 минут)	3
	От 300 до 500 м	4
	От 100 до 300 м	5
	Менее 100 м	6
2. Дополнительные средства опоры	Нет	0
	Одна трость опорная или костыль	1
	Две трости опорные или костыли	2

Таблица 3. **ПОВСЕДНЕВНАЯ АКТИВНОСТЬ**

Параметр	Определение	баллы
1. Можете ли Вы надеть носки, аклонившись вперед?	Легко	0
	С небольшим трудом	0,5
	С трудом	1,0
	С большим трудом	1,5
	Невозможно	2,0
2.Можете ли Вы поднять предмет с пола?	Легко	0
	С небольшим трудом	0,5
	С трудом	1,0
	С большим трудом	1,5
	Невозможно	2,0
3. Можете ли Вы преодолеть вверх или вниз обычный пролет лестницы?	Легко	0
	С небольшим трудом	0,5
	С трудом	1,0
	С большим трудом	1,5
	Невозможно	2,0
4. Можете ли Вы сесть или выйти из автомобиля?	Легко	0
	С небольшим трудом	0,5
	С трудом	1,0

	С большим трудом	1,5
	Невозможно	2,0

Ключ (интерпретация): Индекс тяжести состояния определяется суммой баллов по всем признакам.

- минимальное число баллов для каждой подшкалы – 0
- максимальное число баллов для каждой подшкалы – 0
- минимальный суммарный индекс – 0 баллов
- максимальный суммарный индекс – 24 балла

Таблица 4. **Степень ограничения жизнедеятельности**

Ограничение жизнедеятельности	суммарный индекс
Нет	0
Легкое	1 – 4
Умеренное	5 – 7
Выраженное	8 – 10
Резко выраженное	11 – 13
Крайне выраженное	⩾14

Приложение Г2. Шкала оценки физического состояния пациента перед операцией

ASA (American Society of Anaesthesiologists)

Название на русском языке: Шкала оценки физического состояния пациента перед операцией Американского общества анестезиологов

Оригинальное название: ASA Physical Status Classification System

Источник: Doyle DJ, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class) StatPearls Publishing; May 13, 2019

Тип: шкала

Назначение: оценка физического состояния пациента перед операцией

Содержание (шаблон): Для определения состояния пациента врач-анестезиолог-реаниматолог использует следующие данные пациента: жалобы, анамнез, данные физикального обследования, результаты лабораторно-диагностических исследований, результаты инструментальных исследований.

Ключ (интерпретация): В зависимости от данных, полученных при сборе анамнеза и обследовании пациента, его относят к той или иной группе:

I – нормальный здоровый пациент (некурящий, не принимающий алкоголь на регулярной основе).

II – пациент с легкими системными заболеваниями средней тяжести течения (курильщик, алкоголик, беременная, ожирение с индексом массы тела от 30 до 40, артериальная гипертензия, компенсированный сахарный диабет, нетяжелые заболевания легких).

III – пациент с тяжелыми системными заболеваниями, ограничивающими функции. Одно или несколько средней степени тяжести (декомпенсированный или неконтролируемый сахарный диабет, терминальная хроническая почечная недостаточность, при этом пациент регулярно проходит процедуры гемодиализа, установлен электрокардиостимулятор имплантируемый***, инфаркт миокарда более 3 месяцев назад, хроническая обструктивная болезнь легких, некомпенсированная артериальная гипертензия, ожирение с индексом массы тела >40).

IV - пациент с выраженным заболеванием, которое представляет угрозу жизни на постоянной основе (инсульт и инфаркт миокарда < 3 месяцев назад, тяжелые поражения клапанного аппарата сердца, сепсис, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тяжелые снижения фракции выброса левого желудочка, терминальная хроническая почечная недостаточность, при этом пациент проходит процедуры гемодиализа нерегулярно).

V – умирающий больной, который не выживет без операции (разрыв аорты, внутричерепное кровотечение с дислокацией, массивная травма, полиорганная недостаточность, ишемия кишечника в сочетании с тяжелой кардиальной патологией).

VI – зафиксирована смерть мозга, органы пациента взяты для последующей трансплантации.

E – Экстренное вмешательство.

Приложение Г3. Шкала индивидуальной оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений по Каприни (Caprini J.)

Название на русском языке: Шкала индивидуальной оценки риска развития венозных тромбоэмболических осложнений по Каприни

Оригинальное название: Caprini Score for Venous Thromboembolism

Источник: Лобастов К.В., Баринов В.Е., Счастливцев И.В., Лаберко Л.А. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий в группе высокого риска. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014; (12):16-23.

Тип: шкала

Назначение: оценка степени риска венозных тромбоэмболий

Содержание (шаблон):

1 балл

Возраст 41—60 лет

Отек нижних конечностей

Варикозные вены

Индекс массы тела более 25 кг/м^2

Малое хирургическое вмешательство

Сепсис (давностью до 1 мес)

Серьезное заболевание легких (в том числе пневмония давностью до 1 мес)

Прием гормональных контрацептивов системного действия, гормонозаместительная терапия

Беременность и послеродовый период (до 1 мес)

В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития

Острый инфаркт миокарда

Хроническая сердечная недостаточность (давностью до 1 мес)

Постельный режим у нехирургического пациента

Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе

Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес в анамнезе

Хроническая обструктивная болезнь легких

2 балла

Возраст 61—74 года

Артроскопическая хирургия

Злокачественное новообразование

Лапароскопическое вмешательство (длительностью более 45 мин)

Постельный режим более 72 ч

Иммобилизация конечности (давностью до 1 мес)

Катетеризация центральных вен

Большое хирургическое вмешательство (длительностью более 45 мин)

3 балла

Возраст старше 75 лет

Личный анамнез ВТЭО

Семейный анамнез ВТЭО

Мутация типа Лейден

Мутация протромбина 20210А

Гипергомоцистеинемия

Гепарининдуцированная тромбоцитопения

Повышенный уровень антител к кардиолипину

Волчаночный антикоагулянт

5 баллов

Инсульт (давностью до 1 мес.)

Множественная травма (давностью до 1 мес.)

Эндопротезирование крупных суставов

Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 мес.)

Травма спинного мозга/паралич (давностью до 1 мес.)

Ключ (интерпретация): В зависимости от суммы баллов, полученной при сборе анамнеза и обследовании пациента, его относят к той или иной группе риска: низкий риск: 0 - 1 балл; умеренный риск: 2 балла; высокий риск: 3 - 4 балла; очень высокий риск: 5 баллов и более

Приложение Г4. Цифровая рейтинговая шкала

Название на русском языке: Цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ)

Оригинальное название: Numerical Rating Scale (NRS)

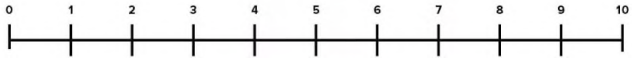
Источник: Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? American Journal of Emergency Medicine 36(4) January 2018.

Тип: шкала

Назначение: оценка степени интенсивности испытываемой пациентом боли

Содержание (шаблон):

Шкала ЦРШ представляет собой непрерывную шкалу в виде горизонтальной или вертикальной линии длиной 10 см (100 мм) с расположенными на ней двумя крайними точками: “отсутствие боли” и “сильнейшая боль, какую можно только представить”. Пациенту предлагают сделать на этой линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им в данный момент болей.

Вид шкалы ЦРШ: 

Расстояние между началом линии («нет боли») и сделанной больным отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до целого. Каждый сантиметр (10 мм) на шкале соответствует 1 баллу.

Ключ (интерпретация): нет боли – 0 баллов (0–4 мм), слабая боль - 1-4 балла (5–44 мм), умеренная боль - 5-7 баллов (45–74 мм), сильная боль - более 7 баллов (75–100 мм).

Приложение Г5. Вербальная рейтинговая шкала

Название на русском языке: Вербальная рейтинговая шкала (ВРШ)

Оригинальное название: Verbal Rating Scale (VRS)

Источник: Atisook R, Euasobhon P, Saengsanon A, Jensen MP, Validity and Utility of Four Pain Intensity Measures for Use in International Research. J Pain Res. 2021; 14: 1129–1139

Тип: шкала

Назначение: оценка степени интенсивности испытываемой пациентом боли

Содержание (шаблон): При определении боли по шкале ВРШ больному предлагаются определения боли, отражающие степень её нарастания. Используется следующий ряд дескрипторов: боли нет, слабая боль, умеренная боль, сильная боль, очень сильная боль, нестерпимая (невыносимая) боль. Пациент выбирает слово, наиболее точно соответствующее его ощущениям.

Ключ (интерпретация): нет боли (0), слабая боль (1), умеренная боль (2), сильная боль (3), очень сильная (4) и нестерпимая (невыносимая) боль (5).

Приложение Г6. Тест «Встань и иди»

Название на русском языке: Тест «Встань и иди»

Оригинальное название: Timed Up and Go Test

Источник: Podsiadlo, D; Richardson, S (1991). "The timed 'Up & Go': A test of basic functional mobility for frail elderly persons". Journal of the American Geriatrics Society. 39 (2): 142–8

Тип: шкала

Назначение: Измерение степени ограничения активности в повседневной жизни у взрослыз пациентов

Содержание (шаблон): Необходимое оборудование для проведения теста: стул с подлокотниками, рулетка, цветная лента или маркер, секундомер. Пациент должен быть проинструктирован до выполнения теста на время. Первую пробную попытку он может выполнить без отсчета времени.

- Пациент должен сидеть на стуле так, чтобы его спина опиралась о спинку стула, а бедра полностью касались сиденья. Стул должен быть устойчивым. Пациенту разрешается использовать подлокотники во время сиденья и при вставании.
- От стула необходимо отмерить расстояние 3 метра и отметить его маркером или цветной лентой так, чтобы отметка была видна пациенту.
- Инструкция для пациента: Когда я скажу: "Начали", Вы должны будете встать, пройти отмеченное расстояние, развернуться, вернуться к стулу и сесть на него. Идти нужно в своем обычном темпе.
- Начинайте отсчет времени после того, как произнесете слово "Начали" и остановите отсчет, когда пациент снова сядет правильно на стул, опершись спиной о его спинку.
- Пациент во время выполнения теста должен быть обут в свою привычную обувь и может использовать средства для передвижения, которые он обычно используется (например, трость или ходунки). Если это необходимо, во время выполнения теста пациент может остановиться, чтобы передохнуть.

Ключ (интерпретация):

Возрастная группа, лет	Время, секунды (95% доверительный интервал)
60 - 69	8,1 (7,1 - 9,0)
70 - 79	9,2 (8,2 - 10,2)
80 - 99	11,3 (10 - 12,7)

Приложение Г7. ШКАЛА ОЦЕНКИ БОЛИ У НОВОРОЖДЕННЫХ NIPS

Название на русском языке: ШКАЛА ОЦЕНКИ БОЛИ У НОВОРОЖДЕННЫХ NIPS

Оригинальное название: Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)

Источник: Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. Neonatal Netw. 1993 Sep;12(6):59-66. PMID: 8413140.

Тип: шкала

Назначение: оценка степени интенсивности испытываемой пациентом боли

Содержание (шаблон):

Признаки	Характеристика	Баллы
Выражение лица	Спокойное	0
	Гримаса	1
Плач	Ребенок спокоен	0
	Хнычет	1
	Постоянный плач	2
Дыхание	Спокойное	0
	Измененное	1
Верхние конечности	В тонусе	0
	Расслаблены	0
	Флексия	1
	Экстензия	1
Нижние конечности	В тонусе	0
	Расслаблены	0
	Флексия	1
	Экстензия	1
Сон	Сон не нарушен	0
	Просыпается через короткие интервалы	0
	Беспокойный	1

Баллы по 6 показателям суммируются.

Ключ (интерпретация): нет боли – 0 баллов, умеренно выраженная боль – 3-5 баллов, сильная боль - более 5 баллов.

Низкий балл может наблюдаться у детей в тяжелом состоянии на фоне медикаментозной седации.

Приложение Г8. Поведенческая шкала FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability).

Название на русском языке: Поведенческая шкала FLACC

Оригинальное название: Clinical validation of FLACC (face, legs, activity, cry, consolability).

Источник: Manworren R.C.B., Hynan L.S. Clinical validation of FLACC: preverbal patient pain scale//Pediatric nursing. - 2003. - T. 29. - N. 2. - P. 140-146.

Тип: шкала

Назначение: Используется у детей с 2 месяцев до 3 лет и у пациентов не в состоянии сообщить о боли

Содержание (шаблон): Шкала учитывает выражение лица, движения ног, характер крика, а также насколько ребенок поддается успокаиванию, и особенности его поведения. Общая оценка по шкале FLACC равна сумме баллов по всем пунктам описания.

Параметры	Характеристика	Баллы	Балл оценки
Лицо	Неопределенное выражение или улыбка.	0	
	Редко – гримаса или сдвинутые брови. Замкнутость. Не проявляет интереса.	1	
	Частое или постоянное дрожание подбородка. Сжимание челюстей.	2	
Ноги	Нормальное положение, расслабленность.	0	
	Не может найти нормального положения, постоянно двигает ногами. Ноги напряжены.	1	
	Брыкание или поднимание ног.	2	
Движения	Лежит спокойно, положение нормальное, легко двигается.	0	
	Корчится, сдвигается вперед и назад, напряжен.	1	
	Выгибается дугой; ригидность; подергивания.	2	
Плач	Нет плача (в состоянии бодрствования и во сне)	0	
	Стонет или хнычет; время от времени жалуется.	1	
	Долго плачет, кричит или всхлипывает; часто жалуется.	2	
Насколько поддается успокоению	Доволен, спокоен	0	
	Успокаивается от прикосновений, объятий, разговоров. Можно отвлечь.	1	
	Трудно успокоить	2	
		Суммарный балл:	

Ключ (интерпретация): Минимальная оценка равна 0, максимальная - 10 баллам.

Общая сумма по пяти категориям: 0 баллов - спокоен, 1-3 - небольшой дискомфорт, 4-6 - небольшая боль, 7-10 - сильная боль.

Пояснения: Чем выше оценка, тем сильнее боль и тем хуже себя чувствует ребенок.

Приложение Г9. Рейтинговая шкала Вонга-Бейкера оценки боли по изображению лица

Название на русском языке: Рейтинговая шкала Вонга-Бейкера оценки боли по изображению лица

Оригинальное название: Wong–Baker Faces Pain Rating Scale.

Источник: https://wongbakerfaces.org/ , Garra G. et al. The Wong-Baker pain FACES scale measures pain, not fear // Pediatric emergency care. – 2013. – Т. 29. – №. 1. – P. 17-20.

Тип: шкала

Назначение: Используется у детей старше 3 лет для оценки степени интенсивности испытываемой боли

Содержание (шаблон): Шкала гримас состоит из 6 лиц, начиная от смеющегося (нет боли) до плачущего (боль невыносимая). Ребенка просят: «покажи, как сильно у тебя сейчас болит».

Ключ (интерпретация): Нет боли – 0, Боль незначительная – 2, Боль умеренная – 4, Боль терпимая – 6, Боль выраженная – 8, Боль невыносимая – 10

Пояснения: Иногда, используя эту шкалу, ребенок может больше определять свои эмоции, чем боль.

Приложение Г10. Шкала рук (Hand scale)

Название на русском языке: Шкала рук

Оригинальное название: Hand scale

Источник: Алгоритмы оценки и лечения боли у детей. — М.: Издательство «Проспект», 2020. — 64 с., Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи//Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В., Кумирова Э.В. и др. //ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, 2016 г., 94 с.

Тип: шкала

Назначение: Используется у детей старше 3 лет для оценки степени интенсивности испытываемой боли

Содержание (шаблон): Показывает колебания боли от отсутствия (сжатая в кулак рука) до очень сильной боли (полностью разжатая рука).

Ключ (интерпретация): Нет боли – 0, Боль незначительная – 1, Боль умеренная – 2, Боль терпимая – 3, Боль выраженная – 4, Боль невыносимая – 5

Приложение Г10. Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ) для детей старше 7 лет

Название на русском языке: Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ).

Оригинальное название: Visual analogue scale

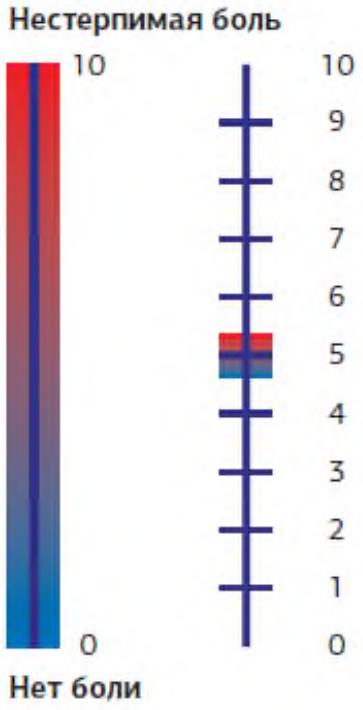
Источник: Алгоритмы оценки и лечения боли у детей. — М.: Издательство «Проспект», 2020. — 64 с.

Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи//Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В., Кумирова Э.В. и др. //ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, 2016 г., 94 с.

Тип: шкала

Назначение: Используется у детей старше 7 лет для оценки степени интенсивности испытываемой боли

Содержание (шаблон): ВЕРТИКАЛЬНО расположенная шкала количественной оценки боли. Попросите ребенка положить пальцы на ту высоту шкалы, с которой он ассоциирует свои болевые ощущения.



Ключ (интерпретация): Верхушка шкалы означает «очень-очень сильная боль», основание — «нет боли вообще».

У Т В Е Р Ж Д А Ю
Президент
Ассоциации травматологов-ортопедов России
академик РАН

_____ Г.П. Котельников

Клинические рекомендации

Несрастание перелома (псевдоартроз). амедленное сращение перелома.

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	**M84.0, M84.1, M84.2**
Возрастная группа:	**Взрослые, дети**
Год утверждения:	**2025**

Разработчик клинической рекомендации:

Общероссийская общественная организация Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР)

Оглавление

Оглавление ... 2
Список сокращений ... 3
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 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) 12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики ... 16
2.1 Жалобы и анамнез ... 16
2.2 Физикальное обследование ... 16
2.3 Лабораторные диагностические исследования ... 17
2.4 Инструментальные диагностические исследования ... 19
2.5 Иные диагностические исследования ... 20
2.5.1 инвазивные диагностические процедуры ... 20
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 21
3.1 Лечение замедленно срастающихся и несросшийся переломов (псевдоартрозов) ... 21
3.2 Медикаментозная терапия ... 32
3.3 Диетотерапия ... 35
3.4 Иное 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 ... 35
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики ... 41
6. Организация оказания медицинской помощи ... 43
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) ... 44
Критерии оценки качества медицинской помощи ... 45
Список литературы ... 47
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 ... 62
Приложение Б. Алгоритмы действий врача ... 63
Приложение В. Информация для пациента ... 64
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях ... 66

Список сокращений

АБТ – антибактериальная терапия.

АВФ – аппарат внешней фиксации.

АО – Ассоциация Остеосинтеза (Association of the Osteosynthesis).

АТОР – Общероссийская общественная организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России».

ББК – большеберцовая кость.

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения.

ДМБС –дистальный межберцовый синдесмоз.

ДОКГ – дистальный отдел костей голени.

ДТП – дорожно-транспортное происшествие.

ИАИ – имплантат-ассоциированная инфекция.

КС – коленный сустав.

СКТ – спиральная компьютерная томография.

ЛП – лекарственные препараты.

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

ЛФК – лечебная физическая культура.

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации.

МДРК – Мультидисциплинарная реабилитационная команда.

МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра.

МРТ – магнитно-резонансная томография.

НМГ – низкомолекулярный гепарин из группы B01AB Группа гепарина.

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты из группы M01A Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты.

ОЦК – объём циркулирующей крови.

ПДОКГ – переломы дистального отдела костей голени.

ПСС – противостолбнячная сыворотка.

ПСЧИ – противостолбнячный человеческий иммуноглобулин.

ПХО – первичная хирургическая обработка раны.

СКТ – спиральная компьютерная томография.

ТИА – транзиторная ишемическая атака.

ФР – факторы риска.

ФРМ – физическая и реабилитационная медицина.

ФТ – физиотерапевт.

ФС – функциональный статус.

ЧЭНС – чрескожная электронейростимуляция.

ХАП – хирургическая антибиотикопрофилактика.

LCP – Locking Compression Plate (англ.) – пластина с угловой стабильностью.

MIPO – Minimally Invasive Plate Osteosynthesis (англ.) – минимально инвазивный остеосинтез.

ORIF – Open Reduction Internal Fixation (англ.) – открытая репозиция с внутренней фиксацией.

Термины и определения

Аллотрансплантат – фрагмент костной ткани другого человека (донора), как правило – трупный, прошедший процедуру консервации.

Аутотрансплантат – фрагмент собственной кости пациента, забираемый в донорском месте для пересадки и восполнения дефицита костной ткани (костного дефекта).

Билокальный компрессионно-дистракционный остеосинтез – остеотомия отломка и транспорт кости (дозированное, управляемое перемещение сформированного фрагмента).

Дефект-диастаз – стойкий расширенный межотломковый промежуток без тенденции к заполнению его костной мозолью.

Замедленное сращение перелома – превышение срока консолидации до двукратного по отношению к принятой норме либо отсутствие динамики закрытия межотломковой щели костной мозолью без формирования замыкательных пластинок.

Консолидация перелома – взаимное соединение отломков живой костной тканью вследствие успешного завершения процесса репаративной регенерации.

Костный отломок – часть кости, отделённая вследствие повреждения при травме, хирургическом вмешательстве или деструктивном процессе.

Моделирующая резекция – иссечение части кости для обеспечения максимального контакта отломков в зоне перелома (несращения) или устранение импинджмента сустава.

Остеосинтез чрескостный – метод хирургической репозиции и фиксации костных отломков с помощью компрессионно-дистракционных аппаратов внешней фиксации.

Монолокальный компрессионный остеосинтез – создание с помощью аппарата внешней фиксации управляемой компрессии или дистракции в проблемной зоне (зоне интереса).

Нагрузка – механическая сила, прикладываемая к конечности, кости и системе фиксатор – кость в процессе лечения, как правило, повторяющаяся с постоянной периодичностью (циклически).

Нарушение сращения перелома – изменения в репаративной регенерации костной ткани, приводящие к снижению её скорости, прекращению или формированию костной мозоли, недостаточной для осуществления механической функции.

Несращение (псевдоартроз) – прекращение консолидации, проявляющееся рентгенологически выявляемым формированием замыкательных пластинок,

закрывающих поверхности излома.

Ортопедический имплантат – устройство, вживляемое в организм человека для соединения отломков и временной компенсации утерянной прочности кости (фиксатор, трансплантат, их компоненты и их комбинации, в некоторых случаях – эндопротез).

Прочность конструкции – предельная нагрузка, при которой начинается потеря фиксационных свойств конструкции или происходит её разрушение.

Ревизионная операция – повторная операция на той же локализации, что и первичная операция и направленная на достижение цели первичной операции с максимально возможным восстановлением функции конечности.

Реостеосинтез – ревизионный остеосинтез – повторный остеосинтез на той же локализации.

Стабильность фиксации – устойчивость системы фиксатор – кость к внешним нагрузкам, позволяющая сохранять постоянство взаимной ориентации отломков и оптимальное расстояние между ними при физиологической нагрузке на повреждённый сегмент.

Фиксатор внешний – ортопедическое устройство, содержащее имплантат (выстоящий из кожи чрескостный или экстракортикальный элемент, достигающий кости или внедряемый в неё), и внешнюю (неимплантируемую) опору, соединяющую через чрескостные элементы костные отломки при лечении переломов, ложных суставов или постепенном удлинении (устранении деформации) сегмента.

Фиксатор внутренний – ортопедический имплантат, вживляемый под кожу пациента, и соединяющий костные отломки при лечении переломов, деформаций или ложных суставов.

Фиксация – состояние, при которой достигается полное обездвиживание отломков или сохраняется микроподвижность, не препятствующая сращению перелома в условиях относительной стабильности.

Также см. раздел 1.1 для определения замедленного сращение перелома, и несрастания перелома [псевдоартроз]; раздел 1.5 для определения различных видов несрастания перелома [псевдоартроза]; раздел 1.4 для особенностей кодирования замедленного сращение перелома, и несрастания перелома [псевдоартроз] по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10); раздел Список сокращений для используемых сокращений.

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

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Для нормальной функции костной ткани необходимо наличие баланса процессов остеокондукции, остеоиндукции и остеогенеза. Если речь идёт о переломе, то требуется также наличие адекватной стабилизации костных отломков и их адекватная васкуляризация. Однако, описанные выше условия полностью соблюдаются далеко не всегда, что приводит к различным типам несращения костных отломков [65].

Замедленной консолидацией называют состояние, когда прошел средний срок, необходимый для сращения перелома данной локализации, однако клинические и рентгенологические признаки его не определяются. При замедленной консолидации образование костной мозоли чаще происходит по типу «вторичного заживления» и в более длительные сроки.

Несрастания перелома или ложный сустав кости (псевдоартроз) – это патологическое состояние, характеризующееся нарушением консолидации костных отломков после перелома в ожидаемые сроки, приводящее к формированию подвижного сочленения между ними. Степень патологической подвижности определяется формой несращения (ложного сустава).

В рамках настоящих клинических рекомендаций рассматриваются только посттравматические изолированные варианты замедленного сращения перелома или несрастания перелома (псевдоартроз) длинных костей конечностей на уровне диафизарной или метафизарной зоны у взрослых и детей, за исключением родовой травмы.

Вопросы замещения костных дефектов и коррекции посттравматических деформаций также не рассматриваются настоящими клиническими рекомендациями.

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

Этиологию и патогенез замедленного сращения и несрастания перелома (псевдоартроз) длинных костей конечностей можно рассматривать в едином ключе, так они являются, по сути, последовательными стадиями компрометации заживления костных повреждений.

Ложный сустав (посттравматический) представляет собой одну из форм (или стадий) несовершенной остеорегенерации. Если замедленную консолидацию можно представить как состояние, когда после перелома миновал средний срок, необходимый для его заживления, то ложный сустав – это такое состояние, когда после перелома прошел двойной средний срок, необходимый для его сращения, а признаков консолидации нет. Такое разделение, несмотря на определённую условность, имеет большое клиническое значение. Замедленная консолидация позволяет надеяться на сращение. Диагноз ложный сустав исключает сращение без дополнительной стимуляции и фактически является показанием к операции [1, 2].

Среди системных факторов, задерживающих срастание перелома, можно выделить эндокринные заболевания и патологию обмена веществ, особенно электролитного, старческие изменения, хронические заболевания сосудов конечностей, регулярный приём глюкокортикоидов и цитостатиков.

К местным факторам, влияющим на процессы консолидации, можно отнести неудовлетворительное положение костных отломков после остеосинтеза, интерпозицию мягких тканей, плохое кровоснабжение в зоне перелома, отсутствие функциональной нагрузки, инфекцию, остеопороз, излишне травматичное оперативное вмешательство, нарушающее целостность надкостницы, реакцию на имплантаты, удаление кровяного сгустка между фрагментами в результате прямой открытой репозиции отломков. К частным причинам замедленного сращения и формирования ложного сустава относятся допущенные ошибки и развившиеся осложнения в лечении перелома:

- ошибки консервативного лечения – неадекватная по срокам и качеству иммобилизация поврежденного сегмента конечности, перерастяжение отломков на скелетном вытяжении;
- дефект оперативного вмешательства – нестабильная фиксация и репозиция перелома, девитализация и/или резекция отломков при хирургической обработке, инфекционные осложнения;
- ошибки послеоперационной реабилитации – недостаточные сроки иммобилизации конечности после нестабильного внутреннего остеосинтеза, раннее удаление фиксатора кости, несвоевременная нагрузка на конечность [3-5].

Таким образом, на сращение перелома влияет ряд системных и местных факторов. Наличие системных факторов необходимо учитывать при выборе метода лечения перелома. При планировании первичного остеосинтеза необходимо, с учётом

тяжести повреждения и системных факторов пациента, обеспечить достаточный уровень стабильности фиксации при сохранении адекватной васкуляризации тканей зоны перелома.

Учитывая все вышесказанное, можно заключить, что главное значение в патогенезе замедленного сращения перелома и формирования ложного сустава кости имеют нарушение кровообращения и наличие подвижности в зоне перелома. Общая интенсивность кровоснабжения зависит от возраста пациента, в этой связи большую роль играет возрастной фактор: так, например, перелом бедренной кости в раннем детстве срастается за 3-4 недели, а у взрослых – за 3-4 месяца. Также большое значение имеет тяжесть полученной травмы.

В целом, при переломе происходит повреждение питающих кость кровеносных сосудов, и возникает спазм магистральных артерий и их разветвлений (до артериол). Последующее оперативное вмешательство может привести к нарушению кровоснабжения вследствие отделения мягких тканей от кости. При подвижности отломков происходит постоянная травматизация структур формирующейся костной мозоли, включающих и новообразованные сосуды. Это неизбежно приводит к замедлению остеогенеза и уменьшению прочности спайки отломков вплоть до повторного их разъединения. Длительное сохранение подвижности отломков в зоне перелома может привести к замещению костной ткани фиброзной, а затем и хрящевой.

Подвижность и нагрузка по оси при соприкосновении костных фрагментов и сохранившейся репаративной способности в них приводят к костеобразованию по боковым поверхностям отломков с их значительным утолщением, но без костного сращения между собой. Таким образом, формируются гипертрофические или гиперваскулярные ложные суставы. Общим для них является преобладание процессов костеобразования и перестройки над процессами остеолиза.

Обнажение отломков на значительном протяжении, их расхождение, исключающее соприкосновение и нагрузку с самого начала, массивное разрушение окружающих мягких тканей приводит к недостаточному кровоснабжению зоны перелома. Интенсивность репаративной реакции при этих условиях снижается и постепенно затухает, начинают преобладать процессы рассасывания. Концы отломков истончаются и заостряются. Так формируются гипотрофические или гиповаскулярные ложные суставы, в которых рассасывание кости преобладает над неоостеогенезом [1, 3-7].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Замедленное сращение костных отломков при переломах длинных костей конечностей составляет от 15 до 50%, а частота формирования ложных суставов варьирует от 4 до 33%. В структуре последствий травм длинных костей псевдоартрозы бедренной кости составляют 10-30%, костей голени – 15-50%, плечевой кости – 1-10%, локтевой кости 5-12%, лучевой 1-3%. По данным разных авторов, ревизионные оперативные вмешательства, связанные с замедленным сращением перелома и формированием ложного сустава, встречаются в 3-17% случаев от общего числа травматолого-ортопедических операций, сопровождающихся имплантацией устройств в кости конечностей [1, 8, 9].

Замедленная консолидация переломов у детей является редким осложнением, однако его риск возрастает с возрастом, особенно у мальчиков-подростков и при определённых типах переломах (перелом шейки бедра, перелом ладьевидной кости, перелом костей голени). Общий риск несращения переломов у детей до 15 лет составляет около 0,2% (1 случай на 500 переломов), а у подростков 15–19 лет — 0,35%. У мальчиков в возрасте 15–19 лет риск достигает 0,45% (1 на 222 перелома) [84].

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

В данной клинической рекомендации представлена информация по нарушениям целостности кости (общая группа М84), рассматриваемых в данных рекомендациях:

- М84.0 Плохое срастание перелома
- М84.1 Несрастание перелома (псевдоартроз)
- М84.2 Замедленное сращение перелома

Не подлежат кодированию вышеприведенными кодами и не рассматриваются в настоящей клинической рекомендации псевдоартроз после сращения или артродеза (М 96.0), врожденные ложные суставы (Q 74.8).

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ниже приведены некоторые классификации замедленного сращения переломов с формированием псевдоартроза, используемые в нашей стране [1-3]. В клинической практике для выбора тактики лечения набольшее значение имеет классификация с учетом клинико-рентгенологической картины и по наличию гнойных осложнений.

1. По этиологии:

- Врождённый
- Патологический
- Травматический

2. По характеру повреждения:

- Неогнестрельного происхождения
- Огнестрельного происхождения

3. По клинико-рентгенологической картине:

- Замедленное сращение перелома или формирующийся ложный сустав. Возникает по прошествии срока, необходимого для сращения перелома. Характеризуется возникновением боли в месте перелома, болезненностью при пальпации и движениях в суставе, на рентгенограммах стала отчётливо прослеживаться «щель» перелома при наличии периостальной мозоли.
- «Тугой» (щелевидный, фиброзный). Характеризуется образованием между отломками грубых фиброзных тканей, невыраженной патологической подвижностью (при отсутствии диастаза), на рентгенограммах прослеживается узкая щель.
- Некротический. Возникает при огнестрельных переломах, когда нарушается кровоснабжение кости и при переломах, предрасположенных к образованию некроза костей (головка бедренной кости после перелома шейки бедра, тело таранной кости после поперечного перелома шейки таранной кости, медиальная часть ладьевидной кости запястья после поперечного перелома):
    - с асептическим некрозом концов отломков,
    - с некрозом отломков и наличием между ними свободно лежащего или связанного с отломками некроста (костного секвестра).
- Ложный сустав костного регенерата. Наблюдается после остеотомии большеберцовой кости в результате чрезмерной дистракции и непрочной фиксации аппаратами при удлинении сегментов.
- Истинный (неоартроз). Развивается чаще на однокостных сегментах, где имеется патологическая подвижность. Отломки отшлифовываются и покрываются

волокнистым хрящом с участками гиалинового хряща. Между отломками образуется пространство, заполненное жидкостью, вокруг концов отломков – капсула, аналогичная капсуле сустава.

- С дефектом костного вещества, т.е. неоартроз в форме дефекта.

4. По степени остеогенной активности:

- Гипертрофические. Ложные суставы с разрастанием костной ткани на концах отломков. Развиваются у пациентов при недостаточной стабильности фиксации костных отломков и сохранившейся сосудистой сети окружающих тканей.
- Нормотрофические.
- Гипотрофические (аваскулярные). Ложные суставы с нарушенным кровоснабжением и слабым костеобразованием. Развитие гипотрофического несращения вызвано либо только биологической составляющей (дефицитом кровообращения в зоне перелома), либо сочетанием биологических факторов с механическими (некачественной фиксацией отломков) [65].

Эта классификация имеет важное клиническое значение, так как при гипертрофических несращениях имеется только излишняя подвижность между отломками, и для сращения достаточно только адекватно стабилизировать перелом, что можно сделать без вскрытия зоны несращения. Нормотрофические и, в большей степени, гипотрофические несращения требуют стимуляции остеогенеза путём выполнения костной аутопластики или использования современных продуктов, обладающих остеокондуктивоной и остеоиндуктивной активностью [65].

5. По наличию гнойных осложнений:

- неосложнённый;
- инфицированный.

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

Основные клинические признаки: боль в области перелома, патологическая подвижность, нарушение функции конечности, деформация и укорочение конечности, ограничение подвижности смежных суставов, снижение силы и атрофия мышц, нарушение кровоснабжения конечности. Степень проявления этих признаков зависит от стадии патологического процесса.

Посттравматический (приобретенный) ложный сустав возникает на месте перелома, сопровождается более или менее выраженной подвижностью кости в необычном месте. Наблюдается пассивная патологическая подвижность сегмента конечности от качательной (при фиброзных ложных суставах) до полной подвижности во всех плоскостях (при обширных дефектах). При отсутствии нагрузки на конечность болезненности в области ложного сустава нет или она незначительна. Это отличает ложный сустав от несросшихся переломов, при которых подвижность незначительна и всегда возникает болезненность. Если ложный сустав образуется на одной из двух костей сегмента конечности (например, на лучевой кости при сохранении целостности локтевой), симптомы могут отсутствовать или быть слабо выраженными. Формирование признаков ложного сустава обычно происходит к двойному среднему сроку сращения отломков; до этого следует расценивать патологию как несросшийся перелом, являющийся возможным предшественником ложного сустава. К этому времени начинает возникать и постепенно увеличиваться деформация и укорочение конечности. Деформации при приобретенных ложных суставах могут быть самые разнообразные, но для определенных локализаций они типичны. Так, при ложном суставе костей голени характерна рекурвация в сочетании с варусным или вальгусным ее искривлением; для бедра – антекурвация и варусная деформация («галифе»); для предплечья при дефектах лучевой кости – травматическая косорукость с вальгусным отклонением кисти и вывихом головки локтевой кости. При ложном суставе после перелома Монтеджи развивается деформация локтевого сустава за счет вывиха головки лучевой кости и деформации локтевой кости под углом, открытым кзади. Укорочение сегмента конечности при ложном суставе может быть различным. В детском возрасте укорочение всегда больше. Патологическая подвижность, деформация и укорочение определяют и основные функциональны нарушения: для нижних конечностей – это нарушение опорности, заставляющее пациента пользоваться дополнительными средствами опоры (костылями, тростью, ортопедическими аппаратами); для верхних конечностей – ослабление мышечной силы за счет сближения точек начала и прикрепления мышц, рубцового их перерождения и возникновения вторичных контрактур. В результате самой травмы, оперативных вмешательств по поводу перелома и ложного сустава, гнойных осложнений, изменений статики из-за деформации и укорочения возникают физиологические и морфологические изменения во всех тканях поврежденной конечности, составляющие патологический симптомокомплекс (рубцовое изменение

кожи, дистрофическое изменение мышц, нервов, циркуляторные нарушения, в т. ч. стойкие отеки, спазм магистральных и мелких сосудов, вегетативно-трофические изменения, атрофия кости от бездействия, контрактуры и анкилозы суставов).

Особое место занимают ложные суставы, осложненные остеомиелитом. Чаще всего имеет место концевой остеомиелит отломков с образованием секвестров различной величины. При наличии секвестров в большей части случаев имеются свищи в области ложного сустава. Секвестры небольших размеров могут располагаться между отломками, большие секвестры занимают значительную часть одного или обоих отломков, и длительно поддерживают гноетечение.

Рентгенологическое исследование позволяет проводить дифференциальную диагностику между ложным суставом и замедленным сращением перелома. Основные рентгенологические признаки ложного сустава: отсутствие костной мозоли, соединяющей концы обоих отломков; закругление и сглаживание концов отломков, иногда их коническая форма, развивающаяся в результате резорбции кости и отсутствия процессов образования костного вещества (атрофический ложный сустав); расширение концов костных фрагментов за счет новообразованной костной ткани при сохранении щели между отломками (гипертрофических ложный сустав); заращение костномозговой полости на концах отломков (развитие замыкательной пластинки), свидетельствующее о прекращении регенеративных процессов со стороны костного мозга и эндоста. Заращение костномозговой полости происходит в результате образования плотного костного вещества, сходного с компактным веществом кости, толщина и плотность которого зависят от длительности существования ложного сустава и его функциональной, нагрузки. Таким образом, ложный сустав в рентгеновском изображении приобретает характерную картину: «суставные» концы отломков несколько расширены, структура их склеротически перестроена. Нередко конец одного отломка имеет полусферическую форму и напоминает суставную головку, а конец другого вогнут наподобие суставной впадины. При этом на рентгенограммах в обеих проекциях отчетливо видна «суставная щель». Утолщение костных отломков в зоне щели ложного сустава, неровные контуры самой щели, ее небольшая ширина характерны для гипертрофического типа. Щель ложного сустава этого типа часто имеет сложную форму поверхности, и не все участки щели параллельны ходу рентгеновских лучей. На рентгенограмме в таких случаях щель прослеживается далеко не вся, создастся иллюзия сращения перелома; в подобных случаях помогает диагностике компьютерная

томография, которая позволяет оценить наличие или отсутствие костного сращения в различных участках перелома и определить зоны резорбции в зоне имплантатов. [1-3, 10, 11].

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

Критерии установления диагноза замедленного сращения перелома, ложного сустава длинных костей конечностей:диагноз ставят на основании анамнестических данных и клинических проявлений (патологическая подвижность, искривление оси конечности, укорочение ее, болезненность при нагрузке). Однако все эти симптомы не обязательны у ряда пациентов могут отсутствовать. Это чаще бывает при фиброзных гипертрофических «тугих» ложных суставах с малой подвижностью отломков, например, ложном суставе большеберцовой кости и сросшейся малоберцовой. Наиболее информативным диагностическим приемом является рентгеновское исследование, при отсутствии состояний, требующих кодирования другими кодами МКБ-10 (см. раздел 1.4). При возникновении сомнений в наличии сращения по данным рентгенографии необходимо выполнение компьютерной томографии зоны повреждения [1-3]. С целью оценки статуса заболевания можно использовать опросники указанные в приложениях Г1 и Г2.

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при патологии костной системы при диагностике и лечении пациентов всех групп с замедленным сращением перелома или ложным суставом длинных трубчатых костей с целью выявления обстоятельств травмы, механизма повреждения, срока, прошедшего с момента получения травмы, проводимого ранее лечения, наличия возможных хронических заболеваний и факта приема лекарственных препаратов [2, 3, 10, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5.

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендовано** всем пациентам с подозрением на несрастание перелома (псевдоартроз), замедленного сращение перелома проводить консультацию (прием, осмотр) врача-травматолога или врача-хирурга, врача-детского хирурга с целью установления диагноза [2, 6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** визуальное исследование костной системы (области повреждённого сегмента конечности) пациентам всех групп с замедленным сращением перелома или ложным суставом длинных костей конечностей с целью оценки состояния кожных покровов, выявления деформации и укорочение конечности, атрофии мышц, нейротрофического статуса конечности, уточнения локализации повреждения и определения дальнейшей тактики диагностики и лечения [2, 3, 10, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5.

- **Рекомендуется** пальпация костной системы и/или пальпация суставов (области повреждения) пациентам всех групп с замедленным сращением перелома или ложным суставом длинных костей конечностей с целью оценки уровня боли в области повреждения, патологической подвижности, нарушения функции конечности, ограничения подвижности смежных суставов, снижение силы мышц, нарушения кровоснабжения конечности, уточнения локализации повреждения и определения дальнейшей тактики диагностики и лечения [2, 3, 10, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** пациентам всех групп с замедленным сращением перелома или ложным суставом длинных костей конечностей провести общий (клинический) анализ крови развернутый с исследованием лейкоцитарной формулы, общий (клинический) анализ мочи, анализ крови биохимический общетерапевтический: исследование уровня общего белка в крови, альбумина, мочевины, креатинина, определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови, аспартатаминотрансферазы (АСТ), исследование электролитов крови (исследование уровня натрия в крови, калия, хлоридов (хлор), исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови) с целью оценки общего состояния организма и возможности выполнения оперативного вмешательства [2, 3, 10, 11, 12]. С целью оценки процессов костеобразования необходимо определение уровня витамина Д, b-cross lap, паратгормона.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 54).

- **Рекомендуется** пациентам всех групп с замедленным сращением перелома или ложным суставом длинных костей конечностей исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови с целью выявления возможного инфекционного процесса [99-101]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Частота выявления инфекции у пациентов с ложным суставом длинных костей конечностей составляет более 50% [102]. По мнению большинства специалистов СРБ является наиболее чувствительным сывороточным маркером для выявления инфекционного процесса в области замедленного сращения перелома или ложного сустава длинных костей конечности. Однако его диагностическая значимость ограничена и полученные результаты необходимо интерпретировать взвешенно, т.к. уровень СРБ в пределах референсных значений не является критерием исключающим инфекцию [103].*

- **Рекомендуется** пациентам всех групп с замедленным сращением перелома или ложным суставом длинных костей конечностей при наличии патологического экссудата в зоне несращения и/или полости смежного сустава, его пунктировать (пункция синовиальной сумки сустава или пункция синовиальной сумки сустава под контролем ультразвкового исследования) и отправить для микробиологического (культурального) исследования синовиальной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для выявления возможного инфекционного процесса в период подготовки к оперативному вмешательству [104, 105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 54).

- **Рекомендуется** пациентам всех групп с замедленным сращением перелома или ложным суставом длинных костей конечностей интраоперационное взятие не менее трех образцов перипротезных тканей (биопсия тканей сустава и/или биопсия кости), а также удаленных имплантатов для дальнейшего микробиологического (культурального) исследования гнойного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для выявления латентной инфекции, обусловленной низковирулентными возбудителями [106, 107]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –3 **).**

Комментарии: *В настоящее время двукратное выделение одинаковых микроорганизмов из области перелома или остеосинтеза принято считать одним из абсолютных признаков перелом-ассоциированной инфекции (ПАИ) [108, 109]. Частота выявления латентного течения ПАИ у пациентов, к примеру, с атрофическими ложными суставами, составляет 57%. [110].*

- При подозрении на инфекционный процесс пациентам всех групп с замедленным сращением перелома или ложным суставом длинных костей конечностей **рекомендуется** при наличии технической возможности выполнить срочное интраоперационное патолого-анатомическое исследование операционного материала (периимплантных тканей) (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костной ткани и/или патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала синовиальной оболочки и/или патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала суставной сумки или капсулы сустава), для подтверждения или исключения инфекционного процесса и возможного изменения тактики хирургического лечения [111, 112].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии. *Наличие картины острого воспаления при срочном патолого-анатомическом исследовании замороженных образцов перипротезных тканей, описываемой врачом-патоморфологом, с высокой вероятностью свидетельствует о наличии инфекции. В настоящее время разработаны гистологические критерии для подтверждения инфекционного процесса в преимплантных тканях. Так согласно критерию Фельдмана – выявление более 5 нейтрофилов не менее чем в 5 полях зрения при микроскопном увеличении ×400, свидетельствует о наличии ИАИ [112].*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** пациентам всех групп с замедленным сращением перелома или ложным суставом длинных костей конечностей выполнить рентгенограммы поврежденного сегмента (рентгенография верхней конечности, рентгенография нижней конечности, рентгенография бедренной кости, рентгенография большой берцовой кости и малой берцовой костей, рентгенография плечевой кости, рентгенография локтевой кости и лучевой кости) в двух проекциях с

захватом смежных суставов с целью постановки диагноза [2, 3, 10, 11, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** пациентам всех групп с замедленным сращением перелома или ложным суставом длинных костей конечностей компьютерная томография верхней конечности и/или компьютерная томография нижней конечности и/или компьютерная томография и/или компьютерная томография сустава (поврежденного сегмента конечности) с целью уточнения данных рентгенографии при постановке диагноза [1, 2, 14, 15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5 **).**

Комментарии: *Целью компьютерной томографии является: определение формы, размеров и расположения костной мозоли, остеофитов, оссификатов и костных дефектов, определение точных размеров кости (диаметр костномозговой полости, толщина кортикальных стенок, поперечные и продольные размеры в миллиметрах) для корректного подбора правильного типа и размера имплантата, определения степени развития костной мозоли и объёма костных дефектов, подлежащих пластическому замещению. Также данные компьютерной томографии позволяют оценить объем требующихся резекций и костнопластического материала, определить проекционные линии расположения фиксирующих элементов имплантата (при их наличии) для правильного планирования оперативного доступа для удаления имплантата, установки нового и выполнения реконструктивно-пластического компонента вмешательства. Кроме этого, компьютерная томография позволяет оценить плотность компактной и губчатой костной ткани в зоне контакта отломков и местах расположения блокирующих элементов нового имплантата, в том числе тяжесть остеопороза с точки зрения надежности доступных средств фиксации.*

Для однозначной детальной трактовки картины повреждения выполняется трёхмерная реконструкция по спиральной КТ, в том числе с применением приёма компьютерно-графического удаления накладывающихся структур и графического построения осей для точного измерения углов деформации во всех плоскостях, включая торсию [14, 15].

2.5 Иные диагностические исследования

2.5.1 инвазивные диагностические процедуры

- **Рекомендуется** пациентам всех групп с замедленным сращением перелома или ложным суставом длинных костей конечностей у пациентов с наличием в анамнезе воспаления в области перелома как последствия открытой травмы или инфекционного осложнения ранее проведенного оперативного вмешательства пункция (пункция синовиальной сумки сустава и/или пункция синовиальной сумки сустава под контролем ультразвукового исследования и/или пункция мягких тканей и/или пункция гнойного очага и/или)с бактериологическим посевом (микробиологическое (культуральное) исследование гнойного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, области повреждения с целью исключения скрытой глубокой инфекции в период подготовки к оперативному вмешательству [6, 16].

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 Лечение замедленно срастающихся и несросшийся переломов (псевдоартрозов)

- **Рекомендуется** консервативное лечение пациентам с замедленно срастающимися и несросшимися переломами (псевдоартрозами) длинных костей конечностей, имеющим противопоказания к хирургическому лечению (относительные: острые инфекционные заболевания, хронические компенсированные заболевания в фазе обострения и абсолютные: хронические декомпенсированные заболевания внутренних органов, психические расстройства, дерматологические заболевания с изменением кожных покровов на поврежденном сегменте) с целью консолидации перелома без операционно-анестезиологических рисков [1-3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – **5).**

Комментарии: *в условиях наличия противопоказаний для выполнения оперативного вмешательства рекомендуется проводить иммобилизацию (наложение иммобилизационной повязки при переломах костей) поврежденного сегмента до заживления перелома или купирования относительных противопоказаний. При наличии*

абсолютных противопоказаний к оперативному вмешательству рекомендована иммобилизация сегмента (наложение гипсовой повязки при переломах костей) до восстановления полной или удовлетворительной функции конечности с использованием неинвазивных методов стимуляции остеогенеза [4, 17, 18].

- **Рекомендуется** оперативное лечение пациентов, не имеющих относительных и абсолютных противопоказания к хирургическому лечению, с замедленно срастающимися и несросшимися переломами (псевдоартрозами) длинных костей конечностей с целью консолидации перелома и восстановления функции поврежденной конечности [1-3, 16, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Основные задачи, которые должны быть решены при оперативном лечении пациентов с замедленно срастающимися и несросшимися переломами (псевдоартрозами) длинных костей конечностей, это восстановление условий формирования косной мозоли и обеспечение ранней функциональной реабилитации поврежденной конечности [20-24]. Все применяемые и описанные ниже методы оперативного лечения должны, с учётом местных и системных факторов, влияющих на процессы консолидации переломов, обеспечить максимальный баланс биологической и механической составляющих остеосинтеза [65].*

- **Рекомендуется** оперативное лечение всем пациентам с замедленно срастающимися и несросшимися диафизарными переломами (гипертрофическими псевдоартрозами) длинных костей конечностей выполнять в режиме закрытой репозиции с восстановлением длины, оси конечности и устранении ротационного смещения с целью максимального сохранения кровоснабжения тканей зоны несращения и оптимизации процессов остеорепарации [25, 26, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Так как при гипертрофическом несращении биологические процессы в зоне перелома протекают нормально с адекватным кровоснабжением, о чём свидетельствует выраженная периостальная реакция, необходимо воздействовать на механическую составляющую, то есть выполнить более качественную внутреннюю фиксацию. Техника фиксации может быть различной. Выполнение накостного остеосинтеза предполагает шинирование зоны перелома длинными пластинами,*

*установленными с применением техники мостовидной фиксации (при выполнении накостного остеосинтеза используются следующие имплантаты: пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, стерильный***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***). Интрамедуллярный остеосинтез выполняется техникой с рассверливанием костномозгового канала (при выполнении интрамедуллярного остеосинтеза используются следующие имплантаты: стержень костный ортопедический, нерассасывающийся***, стержень костный ортопедический, рассасывающийся***, стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***, стержень интрамедуллярный плечевой, нестерильный***, стержень интрамедуллярный плечевой, стерильный***, стержень большеберцовый интрамедуллярный, стерильный***, стержень большеберцовый интрамедуллярный, нестерильный***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, стерильный***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***). Рассверливание способствует увеличению диаметра костномозгового канала, что позволяет использовать фиксатор большего диаметра и увеличивает площадь контакта гвоздя с костью. Кроме того, рассверливание является одним из вариантов костной пластики и оказывает стимулирующее воздействие на процессы остеорепарации [24].*

При лечении диафизарных замедленно срастающихся переломов длинных костей конечностей (учитывается общее состояние пациента, компрометация кожных покровов) для уменьшения операционных рисков рекомендуется компрессионно-дистракционный остеосинтез. При этом для фиксации отломков используется аппарат внешней фиксации, а репозиции во время оперативного вмешательства выполняется закрыто. Для стимуляции процессов формирования костной мозоли используется регулируемая компрессия и дистракция в процессе фиксации в аппарате, также при необходимости выполняется чрескожная реваскуляризирующая остеоперфорация или продольная остеотомия (реконструкция кости. Остеотомия кости с использованием внутренних фиксаторов и аппаратов внешней фиксации и/или реконструкция кости. Остеотомия кости) концов отломков [29, 30].

Метод Илизарова является одним из современных методов, используемых при

восстановлении целостности кости. Его основными достоинствами являются образование новой жизнеспособной кости посредством дистракционного остеогенеза, высокий процент срастания и функциональное использование конечности на протяжении всего периода лечения. Жесткость фиксации в модуле «аппарат-кость», а, следовательно, и возможность управления положением отломков в процессе замещения дефектов кости зависит от диаметра кольца аппарата, от расстояния от кости до кольца, степени натяжения, диаметра спиц, их количества и взаимного расположения. Поэтому при подборе аппарата следует особое внимание уделить диаметру колец и дуг аппарата. Оптимальным диметр кольца считается, когда расстояние от поверхности кожи до внутренней окружности опоры колеблется от 2 до 2,5 см. При этом необходимо учитывать появление гофрирования мягких тканей в процессе компрессии отломков в месте их контакта.

При лечении детей при гипертрофическом псевдоартрозе также могут применяться методики с применением компрессионно-дистракционных аппаратов, направленные на коррекцию всех видов деформаций сегмента и стимуляции остеогенеза [85].

При применении погружных конструкций, при переломах и несращениях на уровне диафиза кости, одним из методов выбора является применение интрамедуллярных конструкций. У детей с функционирующими зонами роста предпочтение отдается эластичным интрамедуллярным стержням с точками заведения, исключающие воздействие на ростковую пластинку. Наличие интрамедуллярной конструкции обеспечивает стабильность фрагментов, а за счет раздражения эндооста, происходит стимуляция остеогенеза. У детей старшей возрастной группы рекомендовано применение блокируемого остеосинтеза с рассверливанием костно-мозгового канала, но без открытого воздействия на область псевдоартроза [86, 87, 88].

- **Рекомендуется** хирургические вмешательства при лечении пациентов с несросшимися переломами (гипотрофическими и атрофическими псевдоартрозами) длинных костей конечностей выполнять в режиме открытой ревизии области повреждения с целью создания условий для сращения перелома и улучшения функции конечности [26, 27, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Нередко подобные вмешательства являются ревизионными, в связи с*

чем первым этапом необходимо выполнить удаления ранее установленной несостоятельной конструкции удаление инородного тела кости интрамедуллярных металлоконструкций и/или удаление инородного тела кости экстрамедуллярных металлоконструкций), затем проводится реконструктивно-пластическое восстановление сочленяющихся костных структур и остеосинтез перелома [11, 21, 31, 32].

Удаление несостоятельной конструкции в большинстве случаев не сопровождается техническими трудностями. Для безошибочного удаления должны применяться те же инструменты, что и при установке имплантата, или полностью с ними совместимые. В ряде случаев именно удаление несостоятельного фиксатора может оказаться самой трудоёмкой частью операции. Этому способствуют нарушения технологии установки имплантата, повреждения его при неправильной эксплуатации и развитие оссификатов над имплантатом, которые создают ряд трудностей (повреждение шлица винта в пластине, деформированный блокирующий винт в интрамедуллярном стержне, деформация и заклинивание интрамедуллярного стержня), требующих применения специальных приёмов и инструментов.

В любом случае при планировании ревизионной операции подготовка к удалению фиксатора должна проводиться с максимальной тщательностью и подбором всего спектра дополнительного инструментария и силового оборудования, доступного в клинике. Оно должно дать возможность разрушить винт (твердосплавные свёрла), удалить его по частям (щипцы для удаления винта и кусачки для винтов), выполнить продольную остеотомию (осциллирующая пила и остеотом), воздействовать ретроградно на отломок гвоздя (импакторы жёсткие и гибкие), сломать тело интрамедуллярного стержня – твердосплавное сверло, которым ослабляют стержень, чтобы сломать по концентратору напряжений, полые фрезы разных диаметров для разрушения костного цемента и прохождения вокруг вросших элементов. Операционная должна быть обеспечена полноценным рентген-контролем, а при работе с интрамедуллярными стержнями – обязательно наличие ЭОП-установки (С-дуга) с лаборантом-оператором [16, 25, 33].

После удаления несостоятельных металлоконструкций при нормо- и гипотрофичеких несращениях необходимо не только выполнить остеосинтез, но и обеспечить стимуляцию остеогенеза. При наличии ограниченных дефектов кости показано их замещение синтетическими, биологическими материалами или

аутокостью.

*Остеокондуктивного эффекта можно добиться путём применения различных скаффолдов (гидроксиапатита, кальцийфосфата, трикальцийфосфата, кальция карбоната, и др.) (имплантат костного матрикса, синтетический***, имплантат костного матрикса, животного происхождения, рассасывающийся***, имплантат костного матрикса, синтетический, антибактериальный***, имплантат костного матрикса, животного происхождения, нерассасывающийся***, имплантат костного матрикса, композитный***, имплантат костного матрикса человеческого происхождения***). Стимуляция остеогенеза может быть получена посредством имплантации субстанций, которые содержат живые белки-стимуляторы (костные морфогенетические белки, фактор роста деривата тромбоцитов, фактор роста эндотелия сосудов, основной фактор роста фибробластов, деминерализованный костный матрикс и другие). Для получения остеогенного эффекта необходимо наличие живых клеток-предшественников или зрелых клеток костной ткани, которые содержатся в аутотрансплантате. Если же речь идёт о применении композитных материалов, то их свойства определяются свойствами входящих в их состав компонентов.*

Аутокость является «золотым стандартом» костной пластики, так как обладает остеокондуктивными, остеоиндуктивными и остеогенными свойствами, что делает метод предпочтительным при оперативном лечении нормо- и гипотрофических несращений [28, 35, 37, 65].

Реконструкция сочленяющихся поверхностей при лечении несросшихся переломов (псевдоартрозов) длинных трубчатых костей подразумевает восстановление кровоснабжения отломков и формирование достаточной для образования костной мозоли площади контакта отломков. Для реализации вышесказанного рекомендовано выполнять моделирующую резекцию концов отломков до кровоточащей кости, восстановление проходимости и величины костномозгового канала, удаление патологических изменённых склерозированных костных тканей с последующим замещением дефицита костной массы – костную пластику [1, 11, 16, 21, 25, 33].

Костная пластика при лечении несросшихся переломов (псевдоартрозом) длинных трубчатых костей выполняется с целью увеличения поверхности контакта между отломками, увеличения костной массы в зоне патологии или замещения

отсутствующей части кости в том числе для увеличения стабильности фиксации. При лечении последствий около и внутрисуставных переломов костнопластический материал применяется в виде массивных несущих трансплантатов.

Наиболее эффективна костная аутопластика – пересадка собственной костной ткани пациента, которая забирается в донорском месте и пересаживается в реципиентное ложе – обработанный под приём трансплантата участок костного дефекта. Оптимальной донорской зоной является крыло подвздошной кости, позволяющее осуществить забор аутотрансплантата размером до 10 см, содержащего как компактную, так и губчатую костную ткань. Достоинством аутокости из крыла является высокий остеогенный потенциал, возможный большой размер аутотрансплантата, отсутствие угрозы перелома в донорском месте, и относительно поверхностное расположение подвздошной кости. Массивный трансплантат фиксируют к донорскому ложу компрессирующим винтом или устанавливаемой конструкцией. При небольших размерах костного дефекта эффективно применяются способы забора донорской кости из прилежащих к операционной зоне эпифизов длинных костей [16, 21, 28, 35-37].

Также в качестве свободного или васкуляризованного аутотрансплантата может бы использована диафизарная часть малоберцовой кости [38, 39].

Использование аллотрансплантатов имеет менее высокую эффективность, поскольку значительная часть пересаженного материала в процессе формирования костной мозоли резорбируется, особенно при использовании в качестве пристеночного трансплантата, в связи с чем рекомендуется выполнять герметизацию области замещённого дефекта путем пломбировки костномозговых каналов с одной стороны и укладки поверх костно-пластического материала гемостатической губки. Утилизация губчатой аллокости, особенно при замещении внутрикостных дефектов, проходит более полноценно и с меньшей потерей костной массы: трансплантат постепенно перестраивается, замещаясь вновь сформированными костной тканью пациента. Достоинством алломатериала является отсутствие физических ограничений в количестве материала. Поэтому при необходимости в больших объёмах костной пластики его целесообразно использовать самостоятельно (в полость) или в дополнение к аутотрансплантатам, количество которых оказалось недостаточным. Недостатками являются цена (она выше, чем забор аутотрансплантата) и относительно меньшие остеоиндуктивные свойства [16, 28, 37, 40-42].

Для дополнительной стимуляции процессов заживления перелома возможно применение реваскуляризирующей остеоперфорации, которая выполняется путем просверливания тонким сверлом или спицей нескольких каналов, проходящих через оба отломка. Сторонники способа считают, что по этим каналам осуществляется врастание сосудов в зону несращения. Противники отмечают, что любое сверление кости сопровождается ожогом стенок каналов, что при их большом количестве приводит к появлению в очаге избыточного объёма некротизированной костной ткани, не участвующей в репаративном остеогенезе. Альтернативным способом местной стимуляции остеогенеза может служить продольная остеотомия концов отломков. Перед продольной остеотомией производится отслойка надкостницы выше и ниже зоны несросшегося перелома длиной не более 3 см, затем проводится продольное рассечение концов отломков через патологическую зону в двух взаимно перпендикулярных плоскостях, таким образом создается дополнительный очаг костеобразования [1, 11, 16, 28].

Остеосинтез при лечении несросшихся переломов (псевдоартроза) длинных костей конечностей подразумевает устранение всех видов смещений и деформаций с восстановлением условий консолидации костной ткани: достаточной поверхности контакта и костной массы при сохранении жизнеспособности сопрягаемых отломков, и обеспечении стабильной и надёжной фиксации отломков. Остеосинтез практически всегда выполняется с открытым доступом к месту костной ткани проблемного очага. При этом после удаления ранее установленного имплантата (при его наличии) производится оценка состояния костной ткани, обработка проблемной зоны и установка нового имплантата. Предпочтение отдаётся мощным и надёжным конструкциям с расположением фиксирующих элементов вне очагов повреждения костной ткани [1, 16, 21, 28].

*При локализации несросшегося перелома (псевдоартроза) в метафизарной зоне (околосуставные и внутрисуставные поражения) для фиксации отломков рекомендовано использование опорных накостных пластин достаточной длинны с угловой стабильностью фиксирующих винтов (пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, стерильная***, пластина накостная для фиксации переломов винтами, нерассасывающаяся, нестерильная***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, стерильный***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***) [22, 25, 31, 34].*

*При локализации несросшегося перелома (псевдоартроза) в диафизарной зоне для фиксации отломков рекомендовано использование интрамедуллярных конструкций с поперечным блокированием (стержень костный ортопедический, нерассасывающийся***, стержень костный ортопедический, рассасывающийся***, стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***, стержень интрамедуллярный плечевой, нестерильный***, стержень интрамедуллярный плечевой, стерильный***, стержень большеберцовый интрамедуллярный, стерильный***, стержень большеберцовый интрамедуллярный, нестерильный***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, стерильный***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***). Для создания условий компрессии перелома большеберцовой кости рекомендовано выполнять резекцию малоберцовой кости на протяжении 1,5-2 см на уровне повреждения большеберцовой кости. При остеосинтезе длинных трубчатых костей верхних конечностей интрамедуллярный остеосинтез выполняется с первичной компрессией перелома и статическим блокированием (стержень костный ортопедический, нерассасывающийся***, стержень костный ортопедический, рассасывающийся***, стержень интрамедуллярный бедренный, нестерильный***, стержень интрамедуллярный бедренный, стерильный***, стержень интрамедуллярный плечевой, нестерильный***, стержень интрамедуллярный плечевой, стерильный***, стержень большеберцовый интрамедуллярный, стерильный***, стержень большеберцовый интрамедуллярный, нестерильный***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, стерильный***, винт костный ортопедический, нерассасывающийся, нестерильный***) [1, 25, 26, 28, 31, 34, 43-46].*

У детей младшей возрастной группы показано применение эластичных интрамедуллярных стержней необходимого диаметра при лечении гипотрофических псевдоартрозов с предварительной резекцией нежизнеспособной костной ткани и выполнение пластики аутотрансплантатом из крыла подвздошной кости.

При лечении выраженных дефектов диафизарной части длинных трубчатых костей или формирование гипотрофичного псевдоартроза возможно применение метода – замещения дефекта по Илизарову, как самостоятельно, так и в сочетании с методикой Маскулет. [89, 90, 91, 92]

Для уменьшения операционных рисков ухудшения состояния пациента лечение

несросшихся переломов (псевдоартрозов) длинных костей конечностей в условиях хронического воспаления костной ткани (посттравматического остеомиелита), в том числе при длительной ремиссии и при наличии инфекционных осложнений ранее проведённого оперативного вмешательства, рекомендуется осуществлять посредством монолокального компрессионно-дистракционного остеосинтеза с использованием для фиксации отломков аппарата внешней фиксации. Оперативное вмешательство, в том числе, может быть выполнено в режиме закрытой репозиции [1, 26, 29, 30].

- Всем пациентам с инфицированным несращением перелома **рекомендовано** выполнение радикальной хирургической санации очага инфекции с забором биологического материала для бактериологической идентификации возбудителя и определения чувствительности к антибактериальным препаратам с целью дальнейшего назначения этиотропной терапии и эрадикации инфекции [67, 68, 69].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Всем пациентам с инфицированным несращением перелома **рекомендовано** при радикальной хирургической санации очага инфекции выполнять внешнюю фиксацию перелома с целью стабилизации костных фрагментов для сращения перелома и создания благоприятных условий для эрадикации инфекции [67, 68, 69].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Пациентам с псевдоартрозом проксимального метаэпифиза плечевой кости с дефектом костной ткани **рекомендуется** оперативное лечение – тотальное эндопротезирование плечевого сустава с целью улучшения функции верхней конечности и ликвидации болевого синдрома [2, 6, 47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Существуют несколько вариантов эндопротезирования плечевого сустава: гемиартропластика, тотальное анатомическое эндопротезирование и реверсивное эндопротезирование (при эндопротезировании плечевого сустава применяются следующие имплантаты: ножка эндопротеза проксимального отдела плечевой кости непокрытая***, эндопротез головки плечевой кости, фиксируемый ножкой***, эндопротез плечевого сустава частичный***, эндопротез плечевого*

*сустава тотальный***, эндопротез плечевого сустава частичный биполярный***, компонент эндопротеза плечевого сустава гленоидный***, головка эндопротеза плечевого сустава с анкерным типом крепления***, устройство для центрирования эндопротеза плечевой кости***, эндопротез плечевого сустава тотальный реверсивный***, чашка реверсивного эндопротеза плечевого сустава полиэтиленовая***, головка реверсивного эндопротеза плечевого сустава***, ножка эндопротеза проксимального отдела плечевой кости с "пресс-фит" фиксацией***, тело реверсивного эндопротеза плечевого сустава***, чашка реверсивного эндопротеза плечевого сустава металлическая***, вкладыш для эндопротеза головки плечевой кости***). Наличие значительного костного дефекта и изменений в мягких тканях часто делают эндопротезирование плечевого сустава первично сложным. Предпочтительней является реверсивное эндопротезирование. Реверсивная конструкция эндопротеза при имеющемся тотальном дефиците ротаторной манжеты плеча позволяет достичь улучшения функции плечевого сустава за счет изолированного действия дельтовидной мышцы [47-50].*

Выполнение эндопротезирования проксимального отдела плечевой кости в детском возрасте затруднительно в виду ограничений по применению конструкций. Операцией выбора может быть применение кровоснабжаемого аутотрансплантата малоберцовой кости, выполненного с забором проксимального его отдела, для замещения дефектов проксимального отдела плечевой кости или устранения псевдоартроза метафизарной части при скомпроментированной головки плечевой кости [93, 94, 95, 96, 97].

- Пациентам с несросшимся переломом или псевдоартрозом шейки бедренной кости **рекомендуется** оперативное лечение – эндопротезирование тазобедренного сустава (эндопротезирование тазобедренного сустава однополюсное или эндопротезирование тазобедренного сустава тотальное или эндопротезирование ортопедическое тазобедренного сустава) с целью улучшения функции нижней конечности и ликвидации болевого синдрома [2, 50,51-55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5**).**

Комментарии: *Ложные суставы шейки бедренной кости формируются при консервативном лечении перелома шейки бедренной кости с частотой до 80%, а при*

оперативном лечении (остеосинтезе) – до 40% случаев, и являются аваскулярными. Малая эффективность остеосинтеза переломов данной локализации обусловлена анатомо-функциональными особенностями кровоснабжения и низкими регенераторными возможностями этой зоны. В связи с этим рекомендованным оперативным вмешательством при ложном суставе шейки бедренной кости является эндопротезирование сустава, которое при данной патологии относится к сложным случаям первичного эндопротезирования. Сложности обусловлены остеопорозом вертлужной впадины и проксимального отдела бедра, смещением бедренной кости проксимально, формированием сгибательно-приводящей контрактуры и большим количеством рубцов в области сустава [51-53].

Тип эндопротеза и его способ фиксации в кости выбирается в соответствии с действующими клиническими рекомендации «Переломы проксимального отдела бедренной кости» [66].

Учитывая высокую частоту вывихов головки эндопротеза у пациентов с ложными суставами, особенно длительно существующими и после предшествующих неудач хирургического лечения, остеосинтезу следует предпочесть тотальные эндопротезы с двойной мобильностью [54-58].

3.2 Медикаментозная терапия

*Консервативное лечение на дооперационном этапе должно быть направлено на купирование болевого синдрома с применением в зависимости от его выраженности – НПВП и/или парацетамола**, при их неэффективности – опиоидные анальгетики, а также на подготовку пациента к большому оперативному вмешательству, что подразумевает компенсацию сопутствующей патологии.*

После ревизионных операций по поводу несращения переломов или ложных суставов длинных костей нижних конечностей, как и после любых больших ортопедических операциях на опорно-двигательном аппарате пациенту необходимо проводить фармакологическую профилактику венозных тромбоэмболических осложнений с применением антитромботических препаратов (АТХ B01A Антитромботические средства), что подробно рассмотрено в профильных методических рекомендациях [113], а также симптоматическую терапию, включающую адекватное обезболивание, нутриционную поддержку, препараты железа при наличии анемии и системную антибактериальную терапию [104]. Кроме того, по

показаниям может быть назначена инфузионная терапия для коррекции ОЦК и электролитных нарушений; а также препараты для терапии сопутствующей патологии.

- **Рекомендуется** всем пациентам с умеренным или выраженным болевым синдромом после ревизионных операций на опорно-двигательном аппарате назначение мультимодальной анальгезии, включающей НПВП, парацетамола**, опиоидных анальгетиков [114, 115].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. *Мультимодальная анальгезия, определяемая как использование различных анальгетических препаратов и методов, нацеленных на различные механизмы действия в периферической и / или центральной нервной системе, может иметь аддитивные или синергические эффекты и более эффективное облегчение боли по сравнению с одномодальными методами. Для каждой конкретной ситуации возможны различные мультимодальные комбинации и режимы в зависимости от объема конкретной операции и индивидуальных особенностей пациента. Системная терапия может сочетаться с локальным введением местных анестетиков, а также выполнением регионарной или нейроаксиальной анестезии, особенно для предупреждения интенсивных болей в раннем послеоперационном периоде [*114].

- Пациентам с несросшимся переломом или псевдоартрозом в случаях выявления у них перелом-ассоциированной инфекции **рекомендуется** назначение комбинированной длительной (не менее 6 недель) большедозной антибактериальной терапии. [116, 117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- У взрослых пациентов с несросшимся переломом или псевдоартрозом в случаях выявления у них перелом-ассоциированной инфекции в послеоперационном периоде при положительной клинико-лабораторной динамике на фоне курса парентеральной антибактериальной терапии **рекомендуется** переводить на пероральный прием антибактериальных препаратов системного действия с высокой биодоступностью [118].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии. *Основой антибактериальной терапии ИАИ является стационарное внутривенное введение (продолжительностью 7-14 дней) препаратов с последующим переходом на пероральный приём преимущественно бактерицидных антибиотиков с*

хорошей биодоступностью [119]. *Подробно вопросы антибактериальной терапии перелом-ассоциированной инфекции изложены в Клинических рекомендациях: инфекция, ассоциированная с ортопедическими имплантатами [104]. Согласительные рекомендации экспертов предлагаю назначать АБТ при удалении имплантата и лечении остеомиелита в течение 6 недель, при одно- или двухэтапной замене имплантата – 12 недель [119, 120]. У пациентов с отсроченной инфекцией продолжительность курса антибиотиков индивидуальна и может продолжаться в течение всего периода сращения перелома и 1-2 недели после удаления фиксирующей системы ортопедической [119]. Необходимо регулярно оценивать консолидацию кости и удалить имплантат после сращения перелома, что может существенно сократить курс АБТ. Помимо активности антибактериального препарата в отношении установленного возбудителя инфекции, необходимо учесть со стороны пациента: лекарственную непереносимость в анамнезе, функцию почек и печени, возможность принимать препарат внутрь. Для профилактики антибиотико-ассоциированного колита целесообразно рассмотреть назначение препаратов из группы противодиарейных микроорганизмов.*

- Пациентам с несросшимся переломом или псевдоартрозом в случаях выявления у них перелом-ассоциированной инфекции в составе комплексного лечения ИАИ рекомендуется применение локальной антимикробной терапии с целью создания эффективных концентраций антибактериальных препаратов в области гнойного очага в костной ткани [121-123].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии. *При любой имплантат-ассоциированной инфекции в травматологии-ортопедии общепринятой методикой является импрегнация антимикробными препаратами костного цемента для формирования мантии или антимикробного спейсера. При посттравматическом и/или послеоперационном остеомиелите в ряде случаев используют биокерамику на основе сульфатов или фосфатов кальция, гидроксиапатита. При выборе антимикробных препаратов для применения в составе костного цемента целесообразно учитывать результаты дооперационного микробиологического исследования аспирата (при их наличии) или предполагаемый характер возбудителя. Перечень антибиотиков для добавления в костный цемент представлен в Клинических рекомендациях: инфекция, ассоциированная с ортопедическими имплантатами [104].*

3.3 Диетотерапия

Не показана.

3.4 Иное лечение

- **Рекомендуется** физиотерапия (осмотр (консультация) врача-физиотерапевта) в послеоперационном периоде при оперативном лечении пациентов с несросшимися переломами (псевдоартрозами) длинных трубчатых костей. Цель физиотерапевтических процедур – стимуляция процессов репаративной регенерации костной ткани, улучшение трофики тканей, нормализация микроциркуляции, уменьшение отека мягких тканей, рассасывание гематом, обезболивание. Роль физиотерапии значительно повышается в восстановительном периоде после прекращения иммобилизации конечности [2, 59-61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Современная физиотерапия широко использует несколько десятков физических и природных факторов: электрический ток высокого и низкого напряжений, постоянного и переменного направлений, электрические, магнитные (воздействие магнитными полями) и электромагнитные поля, ультразвуковые колебания, различные разновидности света (воздействие излучением видимого диапазона), ионы воздуха и воды, кислород под повышенным давлением, ингаляции лекарственных веществ, природные и искусственные минеральные воды, тепловые методы воздействия с использованием парафина (воздействие парафином при заболеваниях костной системы), воздействие озокеритом при заболеваниях костной системы и воздействие лечебной грязью при заболеваниях костной системы. Выбор физического фактора и метода физиотерапевтического лечения зависит от стадии репаративной регенерации костной ткани, характера перелома, способа фиксации отломков, возможности или невозможности посещения больным физиотерапевтического отделения, его оснащения (уровень достоверности доказательств – 2) [66-68].*

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

Псевдоартроз является сложным состоянием, которое может оказать значительное влияние на качество жизни человека. Понимание его причин, симптомов, диагностики и вариантов лечения имеет важное значение для эффективного управления этим состоянием и содействия восстановлению не зависимо от метода лечения. При соблюдении рекомендаций по реабилитации можно значительно улучшить результаты лечения псевдоартроза, добиться улучшения функции и восстановить качество жизни, что позволит вернуться к своей повседневной деятельности [72].

- **Рекомендована** при консервативном и оперативном лечении пациентов с несросшимися переломами (псевдоартрозами) длинных трубчатых костей этапная реабилитация **с целью** стимуляции репаративной регенерации костной ткани, профилактики осложнений, вызванных гипокинезией и длительным ограничением двигательной активности, восстановления нарушенных функций поврежденной конечности, социально-бытового и профессионального восстановления [72-74]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

***Комментарии**: реабилитация проводится МДРК и начинается в первые 48 часов после поступления в стационар и оперативного лечения по индивидуальным программам, с конкретными целями и задачами в соответствии с методом и этапом ортопедического лечения, возрастом пациента и состоянием его здоровья. В основе программ реабилитации лежит дифференцированное применение физиотерапевтических факторов и методов и средств лечебной физкультуры, решающих общие задачи профилактики развития осложнений и сохранения двигательной активности пациента, и локальные задачи по профилактике функциональных нарушений в конечности и восстановлению ее функции. [70-72].*

- **Рекомендована** на всех этапах лечения индивидуальная **программа** реабилитации, которую составляет врач ФРМ/ЛФК/ФТ для пациентов с замедленным сращением переломов и с несросшимися переломами (псевдоартрозами) длинных трубчатых костей в соответствии задачами, обусловленными клинической симптоматикой конкретного периода лечения *[71-74]*.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

***Комментарии:** ранний этап реабилитации начинается в стационаре и*

продолжается в среднем до 2 недель после операции. Амбулаторный этап проводится после снятия иммобилизации в дневном стационаре или специализированных реабилитационных центрах. По показаниям, при выраженных функциональных изменениях и в связи с длительностью процесса регенерации, рекомендовано продолжить реабилитацию в специализированных лечебницах восстановительного лечения или санаторно-курортных учреждениях.

Показания и противопоказания к назначению определенных средств медицинской реабилитации, определяются индивидуально с учетом локализации повреждения, методом хирургической стабилизации перелома или консервативной иммобилизации, а также возраста, общего состояния пациента и наличия сопутствующей патологии внутренних органов.

- **Рекомендована** ранняя, и стационарная реабилитации, которая проводится МДРК по индивидуальным программам с дифференцированным выбором средств и методов в зависимости от локализации замедленно срастающегося перелома или метода фиксации области псевдоартроза [*70, 71, 73, 74*].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Основываясь на причинах замедленной консолидации, главными из которых являются чрезмерная подвижность в области перелома вследствие неадекватной иммобилизации, и нарушение кровоснабжения в области перелома или конечности, программа реабилитации направлена прежде всего на улучшение кровообращения в конечности.*

В период иммобилизации или ранний период после операции назначается:

- УВЧ терапия (Воздействие высокочастотного электромагнитного поля (индуктотермия), Воздействие электрическим полем ультравысокой частоты (ЭП УВЧ)) способствует расширению сосудов кровеносной системы. За счет этого активизируется кровоток, уменьшаются отеки, снижается интенсивность болевых ощущений

- Магнитотерапия (воздействие магнитными полями) как средство профилактики несращения переломов и стимуляции формирования костной мозоли. Под влиянием постоянного и переменного магнитного поля (А17.30.019) в костях ускоряется минеральный обмен, что ускоряет срастание отломков

- Воздействие синусоидальными модулированными токами –СМТ (с целью

улучшения микроциркуляцию и трофики тканей

- Ультрафиолетовое облучение кожи для активизации микроциркуляции и насыщения их кислородом

- Воздействие интерференционными токами, которые активизируют микроциркуляцию, в результате чего уменьшается отек и болевой синдром.

- Электрофорез лекарственных препаратов при костной патологии (ионы кальция) конечности. Электрическое поле используется для введения в область повреждения необходимого для формирования костной ткани кальция.

- Ручной массаж нижней конечности и/или массаж верхней конечности медицинский для нормализации мышечного тонуса и улучшения кровообращения и питания тканей

- Воздействие низкочастотным импульсным электростатическим полем (А17.30.038), для улучшения микроциркуляции, уменьшения отека и боли

- индивидуальные занятия лечебной гимнастикой при повреждениях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата (изометрическое напряжением регионарных мышц, активные движения в свободных от иммобилизации суставах или смежных, от фиксированного оперативным путем перелома, динамических упражнений неповрежденными конечностями и дыхательных упражнений

-механотерапия на простейших механотерапевтических аппаратах при переломе костей (А19.03.003.005) и пассивная механотерапия на аппаратах с электроприводом (роботизированная механотерапия при переломе костей, роботизированная механотерапия при переломе костей)

-тренировка координации движений и бытовых навыков для верхних конечностей на роботизированных механоаппаратах

-обучение ходьбе с дополнительными средствами опоры при повреждении нижних конечностей (Обучение пациента самопомощи при перемещении с помощью дополнительной опоры)

- **Рекомендована** амбулаторная реабилитация после снятия иммобилизации или в позднем послеоперационном периоде, которая проводится МДРК с целью восстановления функции конечности, социальной и бытовой адаптации [70-74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии*: на этом этапе реабилитации, в зависимости от степени*

выраженности контрактур в суставах и мышечной дисфункции, врач ФРМ/ЛФК/ФТ составляет программу реабилитации с назначением:

- индивидуальные занятия лечебной гимнастикой (лечебная гимнастика при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей и/или лечебная физкультура при переломе костей и/или лечебная физкультура при заболеваниях и травмах суставов) при повреждениях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата (динамические упражнения с отягощением и сопротивлением, с предметами с возрастающей нагрузкой).

- ручной массаж нижней конечности и/или массаж верхней конечности медицинский (и/или вакуумная терапия аппаратная (вакуумное воздействие) для восстановления кровообращения, лимфообращения и тонуса мышц

- гидрокинезотерапия при переломе костей

- электростимуляция мышц (электростимуляция с использованием биологической обратной связи) для скорейшего восстановления их тонуса и силы

- воздействие интерференционными токами, с целью улучшения микроциркуляции.

- ультразвуковая терапия, (воздействие ультразвуком при заболеваниях суставов) основной задачей которого является стимуляция кровоснабжения тканей вокруг суставов. Однако с особой осторожностью необходимо применять такой метод при наличии металлических предметов, которые могут быть использованы для репозиции отломков.

- пассивная механотерапия на аппаратах с электроприводом (роботизированная механотерапия при переломе костей и/или роботизированная механотерапия при заболеваниях и травмах суставов) для улучшения подвижности суставов

- тренировка с биологической обратной связью при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата (Тренировка с биологической обратной связью по динамографическим показателям (по силе) при заболеваниях и травмах суставов для координации движений верхней конечности и освоение бытовых навыков

- баланстерапия и тренировка ходьбы при повреждении нижних конечностей

- **Рекомендовано** при замедленном сращении переломов и несросшихся переломах (псевдоартрозов) длинных трубчатых костей для ускорения формирования костной мозоли использовать новый метод эстракорпоральной ударно-волновой терапии (ЭУВТ). [75, 76, 79-82].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии*: ЭУВТ это метод лечения с использованием акустических (ударных) волн, которые в отличии от звуковых волн характеризуются более высокими амплитудами энергии и малой длительностью импульса. Под воздействием ЭУВТ включается ремоделирование поврежденных тканей за счет стимулирующего воздействия на фибробласты и теноциты, приводяшее к пролиферации компонентов внеклеточного матрикса, включая коллаген и глюкозаминогликаны. Ударные волны усиливают микроциркуляцию и ангиогенез, способствуя заживлению тканей, усиливают экспрессию ангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF), что приводит к образованию сосудов и улучшению доставки кислорода к поврежденным тканям. [78, 80, 81, 83].*

В случаях воздействия над областью перелома ЭУВТ вызывает [75-77]:

- рост остеобластов посредством остеогенных факторов (рост эндотелия сосудов А(VEGF-A) и фактора индуцируемый гипоксией Ia,

- регуляцию и стимуляцию хондрогенеза и регенерацию костной ткани через механизм мезенхимальных стволовых клеток

- стимуляцию надкостницы с уменьшением активности остеокластов

- пролиферацию остеобластов за счет регуляции оксида азота, протеинкиназы В, костно-морфологического белка и др

Таким образом, основываясь на изученных механизмах действия и данных доказательной литературы, ЭУВТ является неинвазивным, безопасным и эффективным методом лечения многих заболеваний ОДА, в том числе и случаев замедленной консолидации переломов. Это ценный и быстро развивающийся метод лечения, который благодаря постоянным исследованиям, будет обладать большим потенциалом для повышения эффективности лечения многих мышечно скелетных заболеваний и в первую очередь случаев замедленной консолидации перелома и псевдоартрозов. [79, 83]

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

- **Рекомендована** профилактика инфекционных осложнений, нарушений процессов консолидации перелома, формирования стойких контрактур смешных к очагу поражения суставов у пациентов после оперативного и консервативного лечения замедленно срастающихся и несросшихся переломов (псевдоартрозами) длинных трубчатых костей с целью повышения качества жизни и предотвращения осложнений. Профилактикой осложнений является точное выполнение технологии, правильная диагностика противопоказаний к внутренней фиксации, корректное проведение операции и послеоперационного периода, применение кратковременной иммобилизации, ранняя активная разработка движений в оперированном суставе, и поздняя нагрузка на оперированную конечность [2, 11, 16, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Профилактикой инфекционных осложнений является точное выполнение технологии, правильная диагностика противопоказаний к внутренней фиксации (с исключением вмешательств при некупированных местных воспалениях и недиагностированных общих хронических инфекциях, а также лабораторно доказанной аллергии к металлам), корректное проведение операции и послеоперационного периода, применение кратковременной иммобилизации, ранняя активная разработка движений в оперированном суставе, и поздняя нагрузка на оперированную конечность, строгое соблюдение правил асептики, выполнение периоперационной антибиотикопрофилактикой. С целью профилактики металлоза рекомендовано применение винтов и пластины из однородного металла и из одного набора. Случайное применение винтов из разного металла может приводить к металлозу и позднему нагноению вследствие электрохимического конфликта контактирующих элементов [6, 11, 16, 24, 25].*

Признавая важность всех перечисленных лечебных мероприятий, необходимо подчеркнуть, что важнейшим моментом в профилактике развития ЛС остаются максимально ранняя диагностика и рано начатое лечение переломов костей. Профилактикой нарушений консолидации является бережное отношение к питающим

отломки мягким тканям, и минимизация скелетирования отломков. Предотвращает нарушение консолидации использование острых свёрл и сверление с паузами, во время которых рабочую часть охлаждают антисептическими растворами и очищают от костной стружки. Это исключает ожог и некроз кости, при котором вероятен лизис обожжённых каналов вокруг винтов, что приводит к их расшатыванию. Ошибки при установке фиксаторов (недостаточная репозиция отломков суставной поверхности) ведёт к замедлению консолидации, а при внутрисуставных переломах – к артрозу. Осевая нагрузка на оперированную конечность в первые месяцы вследствие ошибок пациента или его недисциплинированности могут приводить к разрушению металлокостного соединения и потере фиксации с нарушением процесса консолидации [3, 5, 6, 11, 16, 24, 25].

Применение гипсовой иммобилизации на весь период консолидации приводит к стойким контрактурам и является ошибкой для большинства современных технологий [2, 11, 16, 24, 25].

- **Рекомендуется** динамическое наблюдение (прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда всем пациентам после оперативного и консервативного стационарного лечения замедленно срастающихся и несросшихся переломов (псевдоартрозами) длинных трубчатых костей с целью контроля консолидации и процесса восстановления функции конечности [2, 70, 64, 98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Пациентам рекомендовано наблюдаться в поликлинике (травмпункте) у врача-травматолога-ортопеда до достижения полной консолидации и принятия решения об удалении (или оставлении) имплантата. По достижении консолидации и восстановления функции оперированного сегмента пациент с наблюдения снимается [2, 70, 64].*

6. Организация оказания медицинской помощи

Этапы оказания медицинской помощи у пациентов с замедленно срастающимися и несросшимися переломами (псевдоартрозами) длинных трубчатых костей:

- первичная доврачебная медико-санитарная помощь;
- первичная врачебная медико-санитарная помощь;
- первичная специализированная медико-санитарная помощь;
- скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь;
- специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь.

Оказание медицинской помощи у пациентов с замедленно срастающимися и несросшимися переломами (псевдоартрозами) длинных трубчатых костей производится в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября2012 г. № 901н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Травматология и ортопедия».

Показания для госпитализации в стационар пациентов с несрастанием перелома (псевдоартрозом)

Показания для плановой госпитализации:

1. Клинико-рентгенологически подтвержденное несрастание перелома (отсутствие консолидации после удвоенного среднего срока сращения для данной локализации).
2. Наличие осложнений, требующих хирургического лечения:
    - Гипертрофический или атрофический ложный сустав с нарушением функции конечности.
    - Инфекционный псевдоартроз (остеомиелит, свищи).
    - Деформация кости, угрожающая развитием контрактур или нестабильности.
3. Неэффективность консервативного лечения.
4. Необходимость реконструктивно-пластических операций:

Показания для экстренной госпитализации:

1. Открытый ложный сустав с признаками инфицирования.
2. Патологический перелом в зоне псевдоартроза.
3. Острое нарушение кровоснабжения или иннервации конечности вследствие смещения отломков.

Показания для выписки из стационара:

- **Послеоперационные критерии (при хирургическом лечении):**
    1. Стабильная фиксация отломков подтверждена рентгенологически.
    2. Отсутствие признаков раневой инфекции.
    3. Восстановлена опороспособность конечности (для нижних конечностей — возможность дозированной нагрузки).
    4. Купирован болевой синдром.
- **При консервативном ведении:**
    1. Подобрана адекватная иммобилизация.
    2. Назначен план реабилитации.
    3. Отсутствие показаний к оперативному лечению на момент выписки.

Примечание: Окончательное решение о госпитализации/выписке принимает лечащий врач с учетом индивидуальных особенностей пациента.

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

Для оценки исходов лечения у пациентов с замедленно срастающимися и несросшимися переломами (псевдоартрозами) длинных трубчатых костей разработаны вопросники, позволяющие оценить (а) функциональный результат лечения и (б) качество жизни пациента, связанное со здоровьем:

• Опросник SF-36 – оценка качества жизни, связанного со здоровьем, у взрослых.

• Опросники PedsQL 4.0 Generic Core Scales – оценка качества жизни, связанногосо здоровьем, у детей (от 2 до 4 лет; от 5 до 7 лет; от 8 до 12; от 13 до 18 лет).

Данные вопросники переведены на русский язык, опубликованы исследования по валидации переводов (см. Приложение Г).

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи пациентов с замедленно срастающимися и несросшимися переломами (псевдоартрозами) длинных трубчатых костей (коды по МКБ-10 М 84.1, М 84.2).

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда или прием (осмотр, консультация) врача-хирурга/врача-детского хирурга	Да/нет
2	Выполнена рентгенография сегмента конечности с подозрением на несращение перелома (рентгенография верхней конечности, рентгенография нижней конечности, рентгенография бедренной кости, рентгенография большеберцовой кости и малоберцовой кости, рентгенография плечевой кости, рентгенография локтевой кости и лучевой кости) в двух проекциях с захватом смежных суставов	Да/нет
3	Выполнено обезболивание (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/нет
4	Выполнена компьютерная томография нижней конечности с подозрением на несращение перелома (компьютерная томография кости, компьютерная томография сустава)	Да/нет
5	В случае инфицированного несращения выполнена радикальная хирургическая санация очага инфекции с забором биологического материала для бактериологической идентификации возбудителя и внешняя фиксация перелома АВФ (хирургическая обработка раны или инфицированной ткани)	Да/нет
6	В случае инфицированного несращения выполнено определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам, микробиологическое (культуральное) исследование гнойного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование раневого отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	Да/нет
7	Выполнено оперативное лечение пациента, не имеющего относительных и абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению, с замедленно срастающимися и несросшимися переломами (псевдоартрозами) длинных костей конечностей (малоинвазивный стабильный остеосинтез кости с несращением АВФ, интрамедуллярным стержнем или пластиной и винтами при гипертрофических несращениях или выполнено открытое хирургическое вмешательство с костной пластикой и стабильным	Да/нет

	остеосинтезом кости с несращением АВФ, интрамедуллярным стержнем или пластиной и винтами при нормо- или гипотрофических несращениях, эндопротезирование плечевого сустава, эндопротезирование тазобедренного сустава.	
8	Проведен ранний этап реабилитации в стационаре в среднем до 2 недель после операции. Амбулаторный этап проводится после снятия иммобилизации в дневном стационаре или специализированных реабилитационных центрах.	Да/нет
9	Пациент взят на амбулаторный этап реабилитации проводится после снятия иммобилизации в дневном стационаре или специализированных реабилитационных центрах.	Да/нет
10	Пациент взят на динамическое наблюдение в поликлинике (травмпункте) у врача-травматолога-ортопеда до достижения полной консолидации и принятия решения об удалении (или оставлении) имплантата и восстановления функции.	Да/нет

Список литературы

1. Барабаш А.П. Ложные суставы длинных костей (технологии лечения, исходы) / А.П. Барабаш, А.Г. Каплунов, Ю.А. Барабаш, И.А. Норкин. – Саратов: изд-во Саратовского ГМУ, 2010. – 130 с.
2. Травматология: Национальное руководство / Г.П. Котельников, С.П. Миронов, ред. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. – 820 с.
3. Гайдуков В.М. Ложные суставы костей. Этиопатогенез, диагностика, лечение / В.М. Гайдуков. – СПб, 1998. – 105 с.
4. Самодай В.Г., Стариков А.О., Калашников П.И., Мандрощенко П.А. Псевдоартрозы: поиск методов лечения замедленной консолидации и несращения // Медицинский вестник Северного Кавказа 2022;17(1):105-111.
5. Шаповалов В.М. Военная травматология и ортопедия: Учебник / В.М. Шаповалов. – СПб, 2004. – 672 с.
6. Ключевский В.В. Хирургия повреждений: Руководство для хирургов и травматологов районных больниц / В.В. Ключевский. – Рыбинск: «ОАО Рыбинский дом печати», 2004. – 784 с.
7. Федоров В.Г., Кузин И.В., Шапранов О.Н. Интрамедуллярный блокируемый остеосинтез бедренной кости: виды несращений и ложных суставов // Современные проблемы науки и образования. 2019; (6).
8. Климовицкий В.Г., Черныш В.Ю. Частота замедленной консолидации переломов у пострадавших разных возрастных групп и влияние на нее остеотропной терапии // Травма 2011;13(3):92-98.
9. Padilla-Eguiluz N.G., Gómez-Barrena E. Epidemiology of long bone non-unions in Spain. Injury 2021;52(4):S3-S7.
10. Маркс В.О. Ортопедическая диагностика: Руководство-справочник / В.О. Маркс. – Минск: Наука и техника, 1978. – 512 с.
11. Лукин А.В. Ошибки и осложнения при оперативном лечении несращений костей. // Вестник хирургии 1991;(5): 127-129.
12. Герасимов А.М. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии / А.М. Герасимов, Л.Н. Фурцева. – М.: Медицина, 1986. – 234 с.
13. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов: в 2-х т. / С.А. Рейнберг. – М.: Медицина, 1964.
14. Хофер М. Компьютерная томография: Руководство / М. Хофер. – М. Мед. литература, 2011. – 232 с.

15. Головко М.И. Компьютерная томография заболеваний костей и суставов: учеб. пособие / М.И. Головко, А.М. Ходорович, В.В. Доценко, А.Н. Ремизов, Н.Г. Захарян. – М.: РУДН, 2008. – 159 с.

16. Шаповалов В.М., Хоминец В.В., Михайлов С.В., Шакун Д.А., Туракулов Ф.И. Ревизионные операции при ошибках и неинфекционных осложнениях стабильно-функционального остеосинтеза // Травматология и Ортопедия России 2009;(4):73-80.

17. Лунева С. Н., Матвеева Е. Л., Гасанова А. Г., Бойчук С. П., Сазонова Н. В. Роль кальция и витамина D3 в восстановлении целостности костей после переломов // Доктор.ру 2019;2(157):55-60.

18. Садыков Р.И., Ахтямов И.Ф. Современные методы медикаментозной и локальной терапии, замедленной консолидации переломов (обзор литературы) // Гений ортопедии 2022;28(1):116-122.

19. Каплунов О.А., Демкин С.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Персонификация тактики лечения псевдоартрозов длинных костей с учетом предшествующих этапов лечения и коморбидности // Лечащий врач 2023;26(2):12-17.

20. Барабаш А.П. Остеосинтез повреждений плечевой кости / А.П. Барабаш, Ю.А. Барабаш, К.А. Гражданов, Л.Н. Соломин, И.В. Барабаш. – Саратов, Издательский дом «Волга», 2020. – 220 с.

21. Прохорова Е.С., Уразгильдеев Р.З., Еремушкин М.А., Колышенков В.А. Современные подходы к лечению пациентов с ложными суставами и дефектами длинных костей нижних конечностей: аналитический обзор // Вестник восстановительной медицины 2020;2(96):84-89.

22. Джумабеков С.А., Анаркулов Б.С., Атакулов Н.А. Клинический опыт применения двухплоскостного накостного остеосинтеза при лечении ложных суставов верхней и нижней конечности // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева 2021;(2):25-29.

23. Мюллер М.Е. Руководство по внутреннему остеосинтезу: Методика, рекомендованная группой АО (Швейцария) / М.Е. Мюллер, М. Алльговер, Р. Шнайдер, Х. Вилленеггер. – Springer-Verlag, Москва, Ad Marginem, 1996. – 750 с.

24. Ruedi Th.P. AO Principles of Fracture Management: second expanded edition / Th.P. Ruedi, R.E. Buckley, C.G. Moran. – AO Publishing, 2007 – 898 p.

25. Brodersen MP, Sim FH. Surgical management of delayed union and nonunion of the tibia. Orthopedics. 1981 Dec 1;4(12):1361-8. doi: 10.3928/0147-7447-19811201-06.

26. Fernandez DL, Ring D, Jupiter JB. Surgical management of delayed union and nonunion of distal radius fractures. J Hand Surg Am. 2001 Mar;26(2):201-9. doi:

10.1053/jhsu.2001.22917.

27. Davda, K., Heidari, N., Calder, P., & Goodier, D. (2018). “Rail and Nail” bifocal management of atrophic femoral nonunion. The Bone & Joint Journal, 100-B(5), 634–639. doi:10.1302/0301-620x.100b5.bjj-2017-1052.r1.

28. Барабаш А.П., Гражданов К.А., Барабаш Ю.А., Балаян В.Д. Лечение последствий переломов диафиза плечевой кости с использованием различных методов стимуляции костеобразования в условиях стабильной фиксации отломков // Гений ортопедии 2012;(2):77-81.

29. Соломин Л.Н. Использование чрескостного аппарата на основе компьютерной навигации при лечении пациентов с переломами и деформациями длинных трубчатых костей: мед. технология ФС№2009/397 от 10.12.2009. / Л.Н. Соломин, А.И. Утехин, В.А. Виленский, П.Н. Кулеш, К.Л. Корчагин, А.Н. Иванов, сост. – СПб, 2010. – 48 с.

30. Ларионов А.А., Макаров М.Л., Одиноченко Н.Г., Антонова Л.Н., Тырнов И.С. Чрескостный остеосинтез по Илизарову при переломах костей голени и их последствиях // Кафедра травматологии и ортопедии 2016;(спецвыпуск): 49-50.

31. Анкин, Л.Н. Травматология (европейские стандарты) / Л.Н.Анкин, Н.Л. Анкин. – М: МЕДпресс-информ, 2005. – 496 с.

32. Spahn G. Complications in high tibial (medial opening wedge) osteotomy. Arch Orthop Trauma Surg 2004;(124):649-653.

33. Bottlang M., Doornink J., Byrd G.D., Fitzpatrick D.C., Madey S.M. A nonlocking end screw can decrease fracture risk caused by locked plating in the osteoporotic diaphysis. J. Bone Joint Surg. Am. 2009;91:620-627.

34. Ходжанов И.Ю., Рахимов А.М., Косимов А.А. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения несросшихся переломов и ложных суставов костей предплечья // Гений ортопедии 2021;27(2):199-208.

35. Воронкевич И.А. Новые способы костной пластики при остеосинтезе переломов мыщелков большеберцовой кости // Травматология-ортопедия России 2008;(4):78-84.

36. Хорак К.И., Коган П.Г., Парфеев Д.Г., Авдеев А.И., Морозов А.М., Пискарева М.Е. Применение костной аутопластики при ложных суставах диафиза плечевой кости // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье 2024;14(1):68-76.

37. Oryan A., Alidadi S., Moshiri A., Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. J Orthop Surg Res 2014;(9):18.

38. Борзунов Д.Ю., Моховиков Д.С., Колчин С.Н. Новая технология реконструкции плеча свободным аутотрансплантатом из малоберцовой кости при гипотрофическом

псевдоартрозе // Гений ортопедии 2020;26(3):408-412.

39. Голубев И.О., Саруханян А.Р., Меркулов М.В., Бушуев О.М., Ширяева Г.Н., Кутепов И.А., Кузнецов В.Д. Сравнение результатов лечения посттравматических ложных суставов диафиза плечевой кости с использованием васкуляризованных костных трансплантатов с мониторным кожным лоскутом и без него: ретроспективное когортное исследование Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2023. – Т. 30, № 1. – С. 5-14. – DOI 10.17816/vto321388.

40. Шевцов В.И. Дефекты длинных костей – краткая история развития технологии их возмещения // Уральский медицинский журнал 2022;21(2):43-46.

41. афиза плечевой кости с использованием васкуляризованных костных трансплантатов с мониторным кожным лоскутом и без него: ретроспективное когортное исследование // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова 2023;30(1):5-14.

42. Гражданов К.А., Барабаш А.П., Русанов А.Г., Барабаш Ю.А., Балаян В.Д. Усовершенствованная техника костнопластического замещения краевых дефектов длинных костей // Вестник новых медицинских технологий 2013;(1):252.

43. Bostrom M.P., Seigerman D.A. The clinical use of allografts, demineralized bone matrices, synthetic bone graft substitutes and osteoinductive growth factors: a survey study. HSS J. 2005;(1) 9-18.

44. Nandi S.K., Roy S., Mukherjee P., Kundu B., De D.K., Basu D. Orthopaedic applications of bone graft and graft substitutes: a review. Indian J Med Res. 2010;(132):15-30.

45. Зуев П.П., Барабаш Ю.А., Норкин И.А., Иванов Д.В., Кауц О.А., Гражданов К.А., Барабаш А.П. Ауто-динамический интрамедуллярный остеосинтез в лечении переломов и последствий травм бедренной кости // Вестник Авиценны 2021;23(1):60-66.

46. Marti A., Fankhauser C., Frenk A., Cordey J., Gasser B. Biomechanical evaluation of the less invasive stabilization system for the internal fixation of distal femur fractures. J. Orthop. Trauma 2001;15:482-487.

47. Шевцов В.И. Дефекты длинных костей – краткая история развития технологии их возмещения // Уральский медицинский журнал 2022;21(2):43-46.

48. Wang J., Zhu Y., Zhang F., Chen W., Tian Y., Zhang Y. Meta-analysis suggests that reverse shoulder arthroplasty in proximal humerus fractures is a better option than hemiarthroplasty in the elderly. Int Orthop. 2016;40(3):531-539.

49. Ненашев Д.В., Варфоломеев А.П., Майков С.В. Анализ отдаленных результатов эндопротезирования плечевого сустава // Травматология и ортопедия России 2012;2(64):71-78.

50. Павлов Д.В., Королев С.Б., Алыев Р.В. Результаты эндопротезирования плечевого

сустава анатомическими и реверсивными системами // Современные проблемы науки и образования 2017;(2).

51. Емельянов В.Ю., Чирков Н.Н., Яковлев В.Н., Алексеева А.В., Андронников Е.А. новая методика эндопротезирования плечевого сустава у пациентов с дефектом проксимального отдела плеча // Современные проблемы науки и образования 2022; (1).

52. Азизов М.Ж., Усмонов Ф.М., Ступина Н.В., Каримов Х.М., Мирзаев Ш.Х. Наш опыт эндопротезирования при переломах и ложных суставах шейки бедренной кости у больных пожилого и старческого возраста // Ортопедия, травматология и протезирование 2013;(1):16-19.

53. Варфоломеев Д.И., Самодай В.Г. Разработка эндопротеза тазобедренного сустава для лечения больных с ложными суставами шейки бедренной кости // Политравма 2017;(1):20-25.

54. Камшилов Б.В., Чегуров О.К., Ефимов Д.Н., Максимов А.Л., Рева М.А. Особенности эндопротезирования при псевдоартрозе шейки бедренной кости // Гений ортопедии 2012;(3):72-74.

55. Цед А.Н., Муштин Н.Е., Шмелев А.В., Дулаев А.К. Ложные суставы шейки бедренной кости: применение новой классификации при эндопротезировании у пациентов пожилого возраста // Гений ортопедии 2022;28(3):345-351.

56. Гисмалла Н.А.М., Ивашкин А.Н., Загородний Н.В. Преимущества метода двойной мобильности при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава // Кафедра травматологии и ортопедии 2017;3(29):82-86.

57. Darrith B., Courtney P.M., Della Valle C.J. Outcomes of dual mobility components in total hip arthroplasty: a systematic review of the literature. Bone Joint J. 2018;100-B(1):11-19.

58. Марков Д.А., Зверева К.П., Белоногов В.Н. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов с ложным суставом шейки бедренной кости // Политравма 2019;(4):29-35.

59. Пономаренко Г.Н. Доказательная физиотерапия в травматологии и хирургии // Физиотерапевт 2006;(3):79-81.

60. Давыдкин Н.Ф. Применение физиотерапии в комплексном лечении переломов трубчатых костей // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация 2013;(3):27-34.

61. Моторина И.Г. Физиотерапия в травматологии и ортопедии: Пособие для врачей / И.Г. Моторина, А.В. Машанская, А.А. Клямко. – Иркутск, Изд-во «ИМАГО», 2015. – 48 с.

62. Миронов С.П., Какорина Е.П., Андреева Т.М., Огрызко Е.В. Состояние травматолого-ортопедической помощи населению Российской Федерации // Вестник

травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова 2007;(3):3-10.

63. Николаев Н.С., Андреева В.Э. Опыт организации восстановительного лечения при оказании высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «Травматология и ортопедия» // Вестник восстановительной медицины 2013;1(53):56-59.

64. Ерёмушкин М.А. Модели медицинской реабилитации: проблемы и их решения // Российский остеопатический журнал 2023;3(62):86-94.

65. Рефицкая, Д. Ю. Регенерация кости и принципы замещения костных дефектов. Обзор литературы / Д. Ю. Рефицкая, И. Г. Беленький, Д. А. Маланин [и др.] // Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. – 2024. – № 3(16). – С. 147-158. – DOI 10.54866/27129632_2024_3_147.

66. Клинические рекомендации «Переломы проксимального отдела бедренной кости», 2021 - Текст: электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/729_1 (дата обращения: 27.03.2025).

67. Motsitsi NS. Management of infected nonunion of long bones: the last decade (1996-2006). Injury. 2008 Feb;39(2):155-60. doi: 10.1016/j.injury.2007.08.032.

68. Nicholson JA, Makaram N, Simpson A, Keating JF. Fracture nonunion in long bones: A literature review of risk factors and surgical management. Injury. 2021 Jun;52 Suppl 2:S3-S11. doi: 10.1016/j.injury.2020.11.029. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33221036.

69. Bose D, Kugan R, Stubbs D, McNally M. Management of infected nonunion of the long bones by a multidisciplinary team. Bone Joint J. 2015 Jun;97-B(6):814-7. doi: 10.1302/0301-620X.97B6.33276. PMID: 26033062.

70. Маколинец В.И., Гращенкова Т.Н., Гаевская А.Н., Мельник В.В -Особенности применения физиотерапии при переломах длинных трубчатых костей ГУ “Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И.Ситенко АМН Украины”, Харьков, Украина https://physiotherapy.ru/specialist/articles/zabolevaniya-oda/osobennosty-primeneniya-fizioterapii.html

71. Котенко К.В. с соавт. Опыт применения комплексного подхода в реабилитации спортсменов с замедленной консолидацией переломов длинных трубчатых костей. Ж. Саратовский научно медицинский журнал, 2014 т.10, №4 УДК 615.8 https://sciup.org/14918075 IDR: 14918075

72. Merima Idrizovikj M, Rehabilitation and kinesiotherapeutic treatment during surgery for humerus fracture with pseudoarthrosis – a case report. https://cispace.com/papers/rehabilitation-and-kinesiotherapeutic-treatment-during-154935al0d

73. Jean D. Pseudoartrosis: Causes, Symptoms and Treatment/ June 18.2024

https://www.deliajean.com/pseudoarthrosis-causes-symptoms-and-treatment/

74. Pebollon C. Pseudoarthrosis and how to treat it. https://drcarlosrebollon.com/en/pseudoarthrosis-and-how-to-treat-it/ Copyright 2023

75. Kertzman P. Radial Shock Waves in the Treatment of Pseudoarthrosis. Orthopedic Research Online Journal Submission: December 02, 2019; Published: December 06, 2019 DOI: 10.31031/OPROJ.2019.06.000634

76. Sansone V, Ravier D, Pascale V, Applefield R, Del Fabbro M, Martinelli N. Extracorporeal Shockwave Therapy in the Treatment of Nonunion in Long Bones: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2022 Apr 1;11(7):1977. doi: 10.3390/jcm11071977.

77. Moya D, Ramón S, Schaden W, Wang CJ, Guiloff L, Cheng JH. The Role of Extracorporeal Shockwave Treatment in Musculoskeletal Disorders. J Bone Joint Surg Am. 2018 Feb 7;100(3):251-263. doi: 10.2106/JBJS.17.00661.

78. Marhasiyah Rahim, Foong Kiew O at all. Effects of Extracorporeal Shockwave Therapy on Bone Metabolism Markers in Various Musculoskeletal Conditions: A Narrative Review Official J. Faculty of Medicine, Malaysia. 220 https://doi.org/10.37231/ajmb.2023.7.2.638 https://journal.unisza.edu.my/ajmb

79. Zhang et al. Global trends in research on extracorporeal shock wave therapy (ESWT) from 2000 to 2021. BMC Musculoskeletal Disorders 2023) 24:312 https://doi.org/10.1186/s12891-023-06407-9

80. Perwez A, Tiwari Sh at all. A Comprehensive Review of Extracorporeal Shockwave Therapy in the Management of Musculoskeletal Disorders: Efficacy, Mechanisms, and Clinical Applications. International J. of Medical Science in Clinical Research Volume 7|Issue 04 (July-August) |2024 Page: 831-838 Online ISSN:2581-8945

81. Auersperg V, Trieb K. Extracorporeal shock wave therapy: an update. EFORT Open Rev. 2020 Oct 26;5(10):584-592. doi: 10.1302/2058-5241.5.190067.

82. Liu K, Zhang Q, Chen L, Zhang H, Xu X, Yuan Z, Dong J. Efficacy and safety of extracorporeal shockwave therapy in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of 632 patients. J Orthop Surg Res. 2023 Jun 24;18(1):455. doi: 10.1186/s13018-023-03943-x.

83. Lei Yue, Ming-shuai Sun at all. Extracorporeal Shock Wave Therapy for the Treatment of Musculoskeletal Pain: A Narrative Review. Hindawi BioMed Research International Volume 2021, Article ID 5937250, 17 pages https://doi.org/10.1155/2021/5937250

84. Mills, L. A., & Simpson, A. H. R. W. (2013). The risk of non-union per fracture in children. Journal of Children's Orthopaedics, 7(4), 317–322. https://doi.org/10.1007/s11832-

013-0521-8.

85. Gordon JE, et al. "Treatment of rigid hypertrophic posttraumatic pseudarthrosis of the tibia in children using distraction osteogenesis." J Pediatr Orthop. 2002;22(4):419–423.PubMed.

86. Rollo G., Bisaccia M., Rinonapoli G., Meccariello L. Locked intramedullary nailing in pediatric forearm nonunion // Injury. – 2013. – Vol. 44, No. 11. – P. 1453–1457. – DOI: 10.1016/j.injury.2013.09.028.

87. Furdock R.J., Huang L.F., Ochenjele G., Zirkle L.G., Liu R.W. Intramedullary fixation for pediatric femoral nonunion in low- and middle-income countries // The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume. – 2023. – Vol. 105, No. 20. – P. 1594–1600. – DOI: 10.2106/JBJS.23.00315.jbjs.org+1uhhospitals.org+1.

88. Pavone V., Testa G., Costarella L., Pavone P., Sessa G. Intramedullary nailing in pediatric forearm nonunion // Journal of Orthopaedic Surgery and Research. – 2020. – Vol. 15, No. 1. – Article 6. – DOI: 10.1186/s13018-020-02175-0).

89. Ilizarov bone transport combined with the Masquelet technique for bone defects of various etiologies (preliminary results) / D. Y. Borzunov, S. N. Kolchin, D. S. Mokhovikov, T. A. Malkova // World Journal of Orthopedics. – 2022. – Vol. 13, No. 3. – P. 278-288. – DOI 10.5312/wjo.v13.i3.278. – EDN PAGGIA.

90. Ziólkowska H, Pańczyk-Tomaszewska M, Debiński A, Sawicki A, Roszkowska-Blaim M. Bone metabolism and peritoneal membrane transport in children on chronic peritoneal dialysis. Perit Dial Int. 2003 Sep-Oct;23(5):487-92. PMID: 14604203.

91. Atiq Uz Zaman, Javed S, Ahmad A, Aziz A. Massive segmental bone loss due to pantibial osteomyelitis in children reconstructed by medial fibular transport with Ilizarov frame. J Taibah Univ Med Sci. 2017 Jun 12;12(5):418-423. doi:10.1016/j.jtumed.2017.04.006. PMID: 31435273; PMCID: PMC6694945.

92. Cruickshank JA, Graham SM, Harrison WJ. Immediate bone transport: a novel technique for the management of bone defects after chronic osteomyelitis in children. Trop Doct. 2018 Jan;48(1):64-66. doi: 10.1177/0049475517717361. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28678002.).

93. Kinoshita H, Kamoda H, Hagiwara Y, Ishii T, Ohtori S, Yonemoto T. Clavicula Pro Humero Reconstruction for Malignant Tumor of the Proximal Humerus in Children and Adults. Anticancer Res. 2022 Apr;42(4):2139-2144. doi: 10.21873/anticanres.15696. PMID: 35347038.

94. Barbier D, De Billy B, Gicquel P, Bourelle S, Journeau P. Is the Clavicula Pro Humero Technique of Value for Reconstruction After Resection of the Proximal Humerus in Children?

Clin Orthop Relat Res. 2017 Oct;475(10):2550-2561. doi: 10.1007/s11999-017-5438-y. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28699149; PMCID: PMC5599409.

95. Randall RL. CORR Insights®: Is the Clavicula Pro Humero Technique of Value for Reconstruction After Resection of the Proximal Humerus in Children? Clin Orthop Relat Res. 2017 Oct;475(10):2562-2563. doi: 10.1007/s11999-017-5450-2. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28730539; PMCID: PMC5599413.

96. Li Z, Fan D, Zhang Q, Liu W. Is the clavicla pro humero a reliable reconstruction for paediatric proximal humerus sarcomas? Int Orthop. 2025 Jan;49(1):271-278. doi: 10.1007/s00264-024-06345-8. Epub 2024 Oct 11. PMID: 39392486.

97. Lu Y, Xiao X, Li M, Chen G, Huang M, Ji C, Wang Z, Li J. Use of Vascularized Fibular Epiphyseal Transfer with Massive Bone Allograft for Proximal Humeral Reconstruction in Children with Bone Sarcoma. Ann Surg Oncol. 2021 Nov;28(12):7834-7841. doi: 10.1245/s10434-021-10032-y. Epub 2021 May 11. PMID: 33974195.

98. Травматология. Национальное руководство. 4-е изд. Под ред. акад. РАН Г.П. Котельникова, акад. РАН С.П. Миронова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 784 с.

99. Trenkwalder K, Erichsen S, Weisemann F, von Rüden C, Augat P, Sand Research Group, Hackl S. Low-grade infections in nonunion of the femur and tibia without clinical suspicion of infection - Incidence, microbiology, treatment, and outcome. Injury. 2025 Feb;56(2):112137.

100. Wang S. и др. Evaluating the use of serum inflammatory markers for preoperative diagnosis of infection in patients with nonunions. Biomed Res. Int. 2017; (2017): 10–14.

101. Bosch P. и др. Limited predictive value of serum inflammatory markers for diagnosing fracture-related infections: results of a large retrospective multicenter cohort study. J. Bone Jt. Infect. 2018; 3 (3): 130–137.

102. Averkamp B, Yu Z, Mastracci JC, Braswell MJ, Chen AT, Lopas LA, Sharma I, Farooq H, Mir H, Rivera J, Seymour RB, Hsu JR. High rate of complications with exchange nailing for femoral nonunions. OTA Int. 2025 Mar 7;8(2):e387. doi: 10.1097/OI9.0000000000000387.

103. Trenkwalder K, Erichsen S, Weisemann F, von Rüden C, Augat P, Sand Research Group, Hackl S. Low-grade infections in nonunion of the femur and tibia without clinical suspicion of infection - Incidence, microbiology, treatment, and outcome. Injury. 2025 Feb;56(2):112137.

104. Клинические рекомендации: инфекция, ассоциированная с ортопедическими имплантатами, 2024 https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/844_1.

105. McNally M. и др. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection: A practical guide for clinicians. Bone Jt. J. 2021; 103 (1): 18–25.

106. Onsea J. и др. Accuracy of tissue and sonication fluid sampling for the diagnosis of fracture-related infection: a systematic review and critical appraisal. J. Bone Jt. Infect. 2018; 3 (4): 173–181 10, 112.
107. Trenkwalder K, Erichsen S, Weisemann F, von Rüden C, Augat P, Sand Research Group, Hackl S. Low-grade infections in nonunion of the femur and tibia without clinical suspicion of infection - Incidence, microbiology, treatment, and outcome. Injury. 2025 Feb;56(2):112137. doi: 10.1016/j.injury.2024.112137. Epub 2025 Jan 5. PMID: 39799870.
108. McNally M. и др. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection: A practical guide for clinicians. Bone Jt. J. 2021; 103 (1): 18–25.
109. Onsea J. и др. Accuracy of tissue and sonication fluid sampling for the diagnosis of fracture-related infection: a systematic review and critical appraisal. J. Bone Jt. Infect. 2018; 3 (4): 173–181 10, 112.
110. Dapunt U, Spranger O, Gantz S, Burckhardt I, Zimmermann S, Schmidmaier G, Moghaddam A. Are atrophic long-bone nonunions associated with low-grade infections? Ther Clin Risk Manag. 2015 Dec 15;11:1843-52.
111. Martínez EF, Holc F, Victorica PB, Gallucci GL, Abrego MO, De Carli P, Roitman PD, Boretto JG. Intraoperative frozen section analysis for detection of fracture-related infection in nonunion of the upper limb. Diagnostic accuracy study. Injury. 2025 Feb;56(2):112139. doi: 10.1016/j.injury.2024.112139.
112. Morgenstern M. и др. The value of quantitative histology in the diagnosis of fracture-related infection. Bone Jt. J. 2018; 100B (7): 966–972.
113. Божкова С.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии: методические рекомендации. Травматол. Ортопед. России. 2022; 28 (3): 136-166.
114. Овечкин А.М. с соавт. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивно терапии им. А.И. Салтанова. 2019;4:9–33.
115. Chou R. и др. Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American pain society, the American society of regional anesthesia and pain medicine, and the American society of anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council. J. Pain. 2016; 17 (2): 131–157.
116. Trenkwalder K, Erichsen S, Weisemann F, von Rüden C, Augat P, Sand Research Group, Hackl S. Low-grade infections in nonunion of the femur and tibia without clinical suspicion of infection - Incidence, microbiology, treatment, and outcome. Injury. 2025 Feb;56(2):112137. doi: 10.1016/j.injury.2024.112137.
117. Tedeschi S, Rossi N, Zamparini E, Ambretti S, Mosca M, Faldini C, Zaffagnini S, Maso

A, Sambri A, De Paolis M, Viale P. Epidemiology and Outcomes of Infected Non-Unions: An Observational Study at an Infectious Disease Referral Centre. Antibiotics (Basel). 2024 Dec 5;13(12):1180.

118. Scarborough M. et al. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infections: the OVIVA non-inferiority RCT. Health Technol Assess. 2019; 23 (38): 1-92.

119. Depypere M. и др. Recommendations for Systemic antimicrobial therapy in fracture-related infection: a consensus from an International Expert Group. J. Orthop. Trauma. 2020; 34 (1): 30–41.

120. Zimmerli W., Sendi P. 105 - Orthopedic implant– associated infections //Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th Ed. Elsevier Inc., 2020: 1430-1442.

121. Walter N, Rupp M, Krückel J, Alt V. Individual and commercially available antimicrobial coatings for intramedullary nails for the treatment of infected long bone non-unions - a systematic review. Injury. 2022 Nov;53 Suppl 3:S74-S80. doi: 10.1016/j.injury.2022.05.008.

122. Bidolegui F, Codesido M, Pereira S, Abraham A, Pires RE, Giordano V. Antibiotic cement-coated plate is a viable and efficient technique for the definitive management of metaphyseal septic nonunions of the femur and tibia. Rev Col Bras Cir. 2023 Jan 6;49:e20223060. doi: 10.1590/0100-6991e-20223060-en.

123. Solanki T, Maurya MK, Singh PK. Results of Antibiotic-Impregnated Cement/Polymer-Coated Intramedullary Nails in the Management of Infected Nonunion and Open Fractures of Long Bones. Cureus. 2023 Aug 13;15(8):e43421. doi: 10.7759/cureus.43421.

124.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Гражданов К.А. – к. м. н., старший научный сотрудник отдела инновационных проектов в травматологии и ортопедии НИИТОН СГМУ, Саратов, член АТОР.
2. Зуев П.П. – к. м. н., младший научный сотрудник отдела инновационных проектов в травматологии и ортопедии НИИТОН СГМУ, ассистент кафедры травматологии и ортопедии СГМУ, Саратов, член АТОР.
3. Островский В.В. – д. м. н., директор НИИТОН СГМУ, Саратов.
4. Рубашкин С.А. – к. м. н., старший научный сотрудник отдела инновационных проектов в травматологии и ортопедии НИИТОН СГМУ, Саратов.
5. Ульянов В.Ю. – д. м. н., заместитель директора по научной иинновационной деятельности НИИТОН СГМУ, заместитель начальника отдела инновационных технологий управления в лечении и реабилитации НИИТОН СГМУ, Саратов.
6. Моховиков Д.С. – Заведующий травматолого-ортопедическим отделением №4 ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, к.м.н., врач травматолог – ортопед, член АТОР.
7. Колчин С.Н. – врач травматолог ортопед травматолого-ортопедического отделения №4 ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, к.м.н., член АТОР.
8. Беленький И.Г. – д.м.н., доцент, ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, член АТОР.
9. Божкова С.А. – д.м.н., профессор ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р.Вредена» МЗ РФ г.Санкт-Петербург, член АТОР.
10. Майоров Б.А. – к.м.н., ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», ПСПбГУ им. Ак. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, член АТОР.
11. Сергеев Г.Д. – к.м.н., ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, член АТОР.

Конфликт интересов: члены рабочей группы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов при разработке данной клинической рекомендации.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций: врачи-травматологи-ортопеды, врачи-хирурги, врачи-пластические хирурги, врачи-детские хирурги, врачи скорой медицинской помощи, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), фельдшеры.

Сбор материала для формулировки тезисов-рекомендаций (разделы 2-5 клинических рекомендаций) намеревались произвести, проанализировав клинические рекомендации по переломам на уровне плечевого пояса и плеча, подготовленные зарубежными медицинскими профессиональными некоммерческими организациями на основе принципов доказательной медицины, однако при сфокусированном поиске таковых в системах PubMed (по запросу: («humer*»[tiab] OR «clavic*»[tiab] OR «scapula*»[tiab]) AND «fracture*»[tiab] AND «guid*»[ti]) и Google (по запросу: fracture guideline humerus OR clavicle OR scapula) не обнаружили ни одного подходящего документа. В связи с этим сформулировали тезисы-рекомендации, исходя из представления членов рабочей группы, опираясь на научные источники, известные членам рабочей группы.

Поиск научной информации для разделов клинических рекомендаций, выполняли среди статей в рецензируемых научных журналах при помощи узких тематических запросов на русском языке в системе eLIBRARY.RU, на английском языке – в системах PubMed и Google (учет запросов не производили); просматривали заголовки, аннотации и полные тексты (при наличии) для наиболее релевантных записей; при наличии источников различной давности отдавали приоритет более свежим публикациям.

Убедительность научных доказательств в поддержку тезисов-рекомендаций оценивали согласно таблицам 1 и 2, а силу тезисов-рекомендаций определяли согласно таблице 3 (Приложение № 2 к Требованиям к структуре клинических рекомендаций, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации, утвержденным приказом Минздрава РФ от 28 февраля 2019 г. № 103н).

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 том числе 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 клинических рекомендаций, 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

Федеральное законодательство в сфере здравоохранения (Основные законодательные акты Российской Федерации)

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Конституция Российской Федерации.

2. Постановление ВС РСФСР от 22.11.1991 N 1920-1 «О Декларации прав и свобод человека и гражданина».

3. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 N 63-ФЗ (ред. от 31.07.2025)

4. Уголовно-процессуальный кодекс Российской Федерации от 18.12.2001г N 174-ФЗ (ред. от 31.07.2025)

5. Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. (ред. от 23.07.2025) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

6. Федеральный закон Российской Федерации от 22.12.92 № 4180-1 (ред. от 01.05.2022) «О трансплантации органов и (или) тканей человека».

7. Федеральный закон Российской Федерации от 20.06.00 № 91-ФЗ «О внесении дополнений в закон Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека».

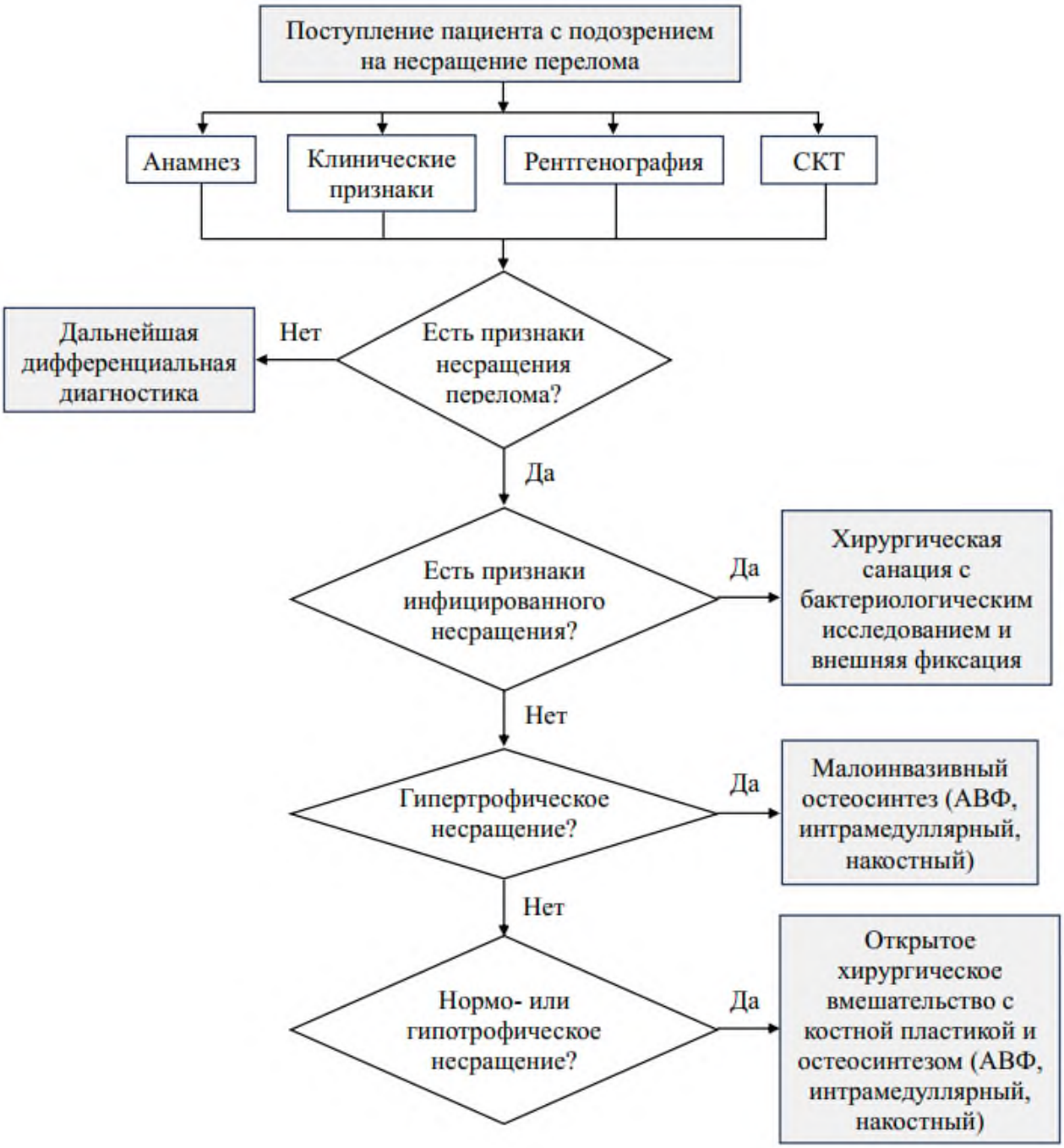
8. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 26.12.2024) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2025).

9. Федеральный закон от 08.01.1998 № 3-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «О наркотических средствах и психотропных веществах».

10. Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 28.02.2025) «О персональных данных».

11. Приказ Минздрава России от 12.11.2012г. № 901н (ред. от 21.02.2020) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «травматология и ортопедия».

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Замедленной консолидацией называют состояние, когда прошел средний срок, необходимый для сращения перелома данной локализации, однако клинические и рентгенологические признаки его не определяются. При замедленной консолидации образование костной мозоли чаще происходит по типу «вторичного заживления» и в более длительные сроки.

Несрастания перелома или ложный сустав кости (псевдоартроз) – все формы патологических состояний, сопровождающихся нарушением целостности кости с наличием патологической подвижности на протяжении сегмента конечности. Степень патологической подвижности определяется формой ложного сустава.

Лечение этих патологических состояний практически всегда оперативное. Как правило это большая операция. Лечение несросшегося перелома или ложного сустава кости (псевдоартроза) – это длительный процесс, который, как правило, длится дольше консолидации «свежего» перелома соответствующей локализации, до нескольких месяцев и даже более года, и поэтому требует много сил и терпения.

Осложнения (нарушение заживления перелома, разрушение и смешение установленной конструкции, воспаление, ограничение движений в суставах поврежденной конечности), возникающие у пациентов после оперативного и консервативного лечения с замедленно срастающимися и несросшимися переломами (псевдоартрозами) длинных трубчатых костей, могут привести к увеличению срока лечения, необходимости госпитализации в стационар.

Признаки осложнений:

- боль в области оперированного сегмента, особенно появившаяся после «светлого промежутка»;
- появление болезненной подвижности, хруста в области бывшего перелома или ложного сустава, оперированного с применением имплантата;
- снижение амплитуды движений или появление боли при движениях;
- рентгенологические данные, свидетельствующие о нарушении консолидации или смещении отломков;
- появление деформации или болезненного уплотнения в оперированном сегменте;
- отёк сегмента и изменение его окраски (покраснение или пигментация), боль после «светлого промежутка». Наиболее частыми причинами являются нарушение пациентом врачебных рекомендаций, а также нарушение технологии операции, либо

конструктивные дефекты имплантатов.

Необходимо знать факторы, которые могут способствовать развитию осложнений:

- повторная травма оперированного сегмента;
- избыточный вес;
- заболевания паращитовидных желёз;
- сахарный диабет;
- неправильный подбор костылей, иммобилизирующих устройств, туторов и гипсовых повязок;
- системный и локальный остеопороз, в том числе связанный с системными заболеваниями (большие коллагенозы, гормональные нарушения, длительное лечение кортикостероидами, истощение и использование патологических диет);
- генетическая предрасположенность к нарушению консолидации;
- последствиях политравмы с нарушением функции конечностей, затрудняющих соблюдение лечебно-охранительного режима, ограничения и дозировки нагрузок и проведению рациональной физиофункциональной терапии.

Для предупреждения и контроля осложнений необходимо:

- внимательно отнестись к врачебным рекомендациям, полученным после ортопедического вмешательства, особенно вопросам, касающимся нагрузок, сроков иммобилизации, начала и интенсивности разработки. В случае неуверенности в понимании инструкций переспросить оперировавшего хирурга, что и в какой последовательности можно и нельзя делать пациенту в послеоперационном периоде, и особенно после выписки из стационара;
- тщательно изучить технику и правила ходьбы на костылях, методику реабилитационного лечения (особенно правила безопасной разработки движений) и его этапности, то есть перехода от малых нагрузок и амплитуд движений к постепенному их увеличению;
- тщательно соблюдать сроки регулярных осмотров у врача-травматолога-ортопеда, в том числе оперировавшего (в клинике) с выполнением контрольных рентгенологических исследований, предваряющих переход к очередному реабилитационному периоду, заключающемуся в смене нагрузок и определению их оптимальной интенсивности;
- применять реабилитационную терапию, только согласовав её интенсивность и характер с оперировавшим ортопедом (отделением клиники).

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1 Опросник SF-36.

Название на русском языке: Опросник SF-36.

Оригинальное название (если есть): 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). Источник: публикация с валидацией [74], официальный сайт разработчиков: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить): _____

Назначение: оценка качества жизни, связанного со здоровьем, у взрослых [75].

Содержание (шаблон): Состоит из 36 вопросов с выбором единственного варианта ответа. Полный валидизированный русскоязычный шаблон вопросника доступен по ссылке: https://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36.pdf

Ключ (интерпретация): Оценка производится по 8 доменам здоровья: физическое функционирование (Physical Functioning/PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning/RP); интенсивность боли (Bodily Pain/BP); общее состояние здоровья (General Health/GH); жизненная активность (Vitality/VT); социальное функционирование (Social Functioning/SF); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional/RE); психическое здоровье (Mental Health/MH). Также возможен расчет 2 объединенных показателей: психологический компонент здоровья (Mental Component Score/MCS) и физический компонент здоровья (Physical Component Score/PCS); изучается возможность использования общего суммарного показателя здоровья (Total/Global/Overall Score) [31]. Каждый из указанных показателей определен на интервале от 0 до 100 баллов (более высокие баллы соответствуют более высокому качеству жизни). Полный русскоязычный ключ вопросника доступен по ссылке: https://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf

Пояснения: _____

Приложение Г2 Опросники PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Оригинальное название (если есть): Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales (PedsQL 4.0 GCS).

Название на русском языке: Опросники PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Оригинальное название (если есть): Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales (PedsQL 4.0 GCS).

Источник: публикация с валидацией [76, 77], официальный сайт разработчиков: https://www.pedsql.org/

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить): _____

Назначение: оценка качества жизни, связанного со здоровьем, у детей (от 2 до 18 лет) [78, 79].

Содержание (шаблон): Состоит из 3 опросников для заполнения детьми возрастных категорий 5-7, 8-12, 13-18 лет. Также существуют версии для заполнения родителями детей от 2 до 18 лет. Полный валидизированный русскоязычный шаблон детской версии вопросника для возрастных категорий 8–12, 13–18 лет доступен в Приложении Г3 к клинической рекомендации «ВИЧ-инфекция у детей» (ID 459), одобренной Научно-практическим Советом Минздрава РФ и утвержденной в 2020 г.: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/459

Ключ (интерпретация): Оценка производится по 4 доменам здоровья: физическое функционирование, эмоциональное функционирование, социальное функционирование, ролевое функционирование — школьное функционирование. Также возможен расчет 3 объединенных показателей: суммарный балл по всем шкалам опросника, суммарный балл психосоциального компонента качества жизни и суммарный балл физического компонента качества жизни. Каждый из 7 указанных показателей определен на интервале от 0 до 100 баллов (более высокие баллы соответствуют более высокому качеству жизни). Полный русскоязычный ключ детской версии вопросника для возрастных категорий 8-12, 13-18 лет доступен в Приложении Г3 к клинической рекомендации «ВИЧ-инфекция у детей» (ID 459), одобренной Научно-практическим Советом Минздрава РФ и утвержденной в 2020 г.: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/459

Пояснения: _____

УТВЕРЖДАЮ

Президент

Ассоциации травматологов-ортопедов России,

академик РАН, д.м.н., профессор

Г.П. Котельников

УТВЕРЖДАЮ

Президент

Российской ассоциации детских хирургов,

член-корр. РАН, д.м.н., профессор

А.Ю. Разумовский

Клинические рекомендации

Закрытая травма груди

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	S20, S22.2, S22.3, S22.4, S22.5, S23.4, S25, S26, S27, S28.0, S29
Возрастная группа:	дети
Год утверждения:	**2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация «Ассоциация травматологов - ортопедов России» (АТОР)
- Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация детских хирургов» (РАДХ)

Оглавление

Оглавление **2**

Список сокращений **4**

Термины и определения **5**

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) 14

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 23

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 24

1.5 Классификация заболевания или состояний (группы заболеваний или состояний) 25

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 30

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики **35**

2.1 Жалобы и анамнез 37

2.2 Физикальное обследование 38

2.3 Лабораторные диагностические исследования 40

2.4 Инструментальные диагностические исследования 43

2.5 Иные диагностические исследования 49

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения **50**

3.1 Консервативное лечение 51

3.2 Хирургическое лечение 54

3.3 Иное лечение 59

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации **63**

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики **64**

6. Организация оказания медицинской помощи **65**

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 65

Критерии оценки качества медицинской помощи 66

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 74

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 75

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 77

Приложение В. Информация для пациента 77

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендации 78

Список сокращений

АД – артериальной давление

ДТП – дорожно-транспортное происшествие

ДЗМ – департамент здравоохранения города Москвы

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертование

ЗТГ – закрытая травмы груди

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

СКТ – спиральная компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРДС – острый респираторный дистресс синдром

ОПЛ – острое повреждение легких

ТБС -- трахеобронхоскопия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧД – частота дыхательных движений

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиограмма

AAST - American Association for the Surgery of Trauma

AIS - Abbreviated Injury Scale

ATLS - Advanced Trauma Life Support

ISS - Injury Severity Score

OIS - Organ Injury Scale

SpO2 — сатурация гемоглобина кислородом

eFAST - Extended Focused Abdominal Sonography for Trauma

Термины и определения

Аускультация (от лат. auscultatio - выслушивание) — это физикальный метод медицинской диагностики, заключающийся в выслушивании звуков, которые образуются при работе внутренних органов, а также прослушивании перистальтических шумов в кишечнике

«Безопасный треугольник» — это область, ограниченная спереди латеральным краем большой грудной мышцы, сзади передним краем широчайшей мышцы спины, а снизу горизонтальной линией на уровне сосков

Гемоторакс – скопление крови в плевральной полости вследствие повреждения грудной стенки и/или органов и сосудов грудной полости, вызывающее частичное или тотальное коллабирование легкого.

Гемоторакс свернувшийся — скопление в плевральной полости свертков крови

Инструментальная диагностика – диагностика с использованием для обследования больного различных приборов, аппаратов и инструментов

Кататравма – травма, полученная при падении с большой высоты (3 человеческих роста)

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

Крепитация – характерный хрустящий (потрескивающий) звук при пальпации или аускультации

Критерии оценки качества медицинской помощи – показатели, которые применяются для характеристики и положительных, и отрицательных сторон медицинской деятельности, отдельных ее этапов, разделов и направлений и по которым оценивается качество медицинской помощи больным с определенным заболеванием или состоянием (группой заболеваний, состояний)

Лабораторная диагностика – совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования

Механизм травмы – непосредственная причина возникновения повреждения организма: ДТП, падение, кататравма, удар тупым предметом, ранение острым предметом, ожог и т. д.

Осложнения травм — патологические процессы, обусловленные травмой, но имеющие собственные этиопатогенетические и клинические характеристики

Пальпация — это метод физикального обследования, при котором врач ощупывает различные участки тела пациента с помощью пальцев и ладоней для получения информации об их состоянии

Парадоксальный пульс — ослабление пульса во время вдоха

Парадоксальное дыхание — при патологической подвижности грудной клетки сегмент стенки грудной клетки (реберное окно, реберный клапан) движется парадоксально, то есть в направлении, противоположном остальной части (наружу во время выдоха и внутрь во время вдоха)

Перкуссия (от лат. percussio – простукивание) – это физикальный метод обследования, основанный на простукивании определенных участков тела и анализе полученных звуков

Пневмоторакс — скопление воздуха в плевральной полости вследствие повреждения бронхиального древа и/или легочной ткани, вызывающее частичное или тотальное коллабирование легкого.

Политравма (politrauma) – несколько тяжелых повреждений (множественные, сочетанные, комбинированные) с развитием шока и нарушением жизненно важных функций организма, при которых пострадавшие требуют немедленного оказания реанимационной и многопрофильной специализированной хирургической помощи

Последствия травм — это патологические процессы, возникающие в результате травмы и связанные с ней причинно-следственными отношениями

Подкожная эмфизема – скопление воздуха под кожей

Пневмомедиастинум – скопление воздуха в средостении

Проба Рувиллуа–Грегуара - если полученная из плевральной полости кровь сворачивается – то кровотечение продолжается, если кровь не сворачивается – кровотечение остановилось

Сепсис – патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую), приводящая к остро возникающей органной дисфункции и недостаточности

Синдром – совокупность симптомов с общими этиологией и патогенезом.

Симптом Хаммана — хрустящий или щелкающий звук при аускультации над областью сердца, совпадающий с сердечными сокращениями

Состояние – изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и/или физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи

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.). Термины «травма» и «повреждение» являются синонимами.

Историческое происхождение термина «травма» от древнегреческого τραῦμα (рана) определяет физическое повреждение организма человека. На современном этапе термин «травма» включает два компонента: 1) анатомо-морфологический - повреждение тканей и органов, что определяет тяжесть травмы; 2) функциональный - в результате нарушения или утраты функции органы или системы в совокупности с адаптационным ответом организма, определяющий тяжесть состояния пострадавшего

Травма изолированная – травма одного внутреннего органа в пределах одной анатомической области или одного функционального сегмента опорно-двигательного аппарата

Травма множественная – одномоментное повреждение нескольких органов одной анатомической области или двух или более функциональных сегментов опорно-двигательного аппарата

Травма открытая – повреждение с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек

Травма закрытая — повреждение без нарушения целостности кожных покровов или слизистых оболочек

Травма сочетанная – одновременное повреждение двух и более анатомических областей тела или функциональных сегментов опорно-двигательного аппарата одним травмирующим агентом

Травматизм - совокупность травм, возникших в определенной группе населения за определенный отрезок времени. Травматизм - часть общей заболеваемости населения

Травматизм детский - совокупность травм, возникших у детей различных возрастных групп. Показатель рассчитывают на определенное число (обычно на 1000) человек детского населения

Тяжесть травмы – степень морфологического повреждения органов и тканей организма, определяющая нарушение их функции и прогноз исхода травмы

Травма груди – повреждение тканей, органов и анатомических структур груди, которое возникает в результате внешних механических, термических, электрических, химических или иных воздействий

Триада Бека - гипотензия, приглушенные тоны сердца, вздутие шейных вен

Уровень достоверности доказательств – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным

Ушиб – повреждение мягких тканей вследствие действия травмирующего агента, не сопровождающееся образованием ран

Хирургическое вмешательство – инвазивная процедура, может использоваться в целях диагностики и/или как метод лечения заболеваний

Хирургическое лечение – метод лечения заболеваний путем разъединения и соединения тканей в ходе хирургической операции

Хилоторакс (травматический) — скопление хилуса в полости плевры, возникающее в результате надрыва или разрыва грудного протока либо впадающих в него крупных лимфатических стволов грудной полости

Шок – это состояние гипоперфузии тканей и органов с последующей клеточной и органной дисфункцией вплоть до смерти пациента

Шок септический – наиболее тяжелый вариант течения сепсиса, характеризующийся выраженными циркуляторными, клеточными, метаболическими нарушениями

Шок обструктивный - характеризуется снижением сердечного выброса из-за физического препятствия кровотоку и встречается при напряженном пневмотораксе, синдроме повышенного внутрибрюшного давления, тромбоэмболии легочной артерии, острой легочной гипертензии и т. д.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Закрытая травма груди (ЗТГ) — повреждение тканей, органов и анатомических структур груди, которое возникает в результате внешних механических, термических, электрических, химических или иных воздействий без нарушения целости кожных покровов.

Выделяются изолированные и множественные травмы груди. Изолированной называется травма груди, при которой имеется одно повреждение. Множественной называется травма, при которой имеется несколько повреждений в пределах анатомической области грудь. Одновременное повреждение груди с другими анатомическими областями тела (голова, шея, лицо, живот, таз, позвоночник, конечности) определяется как сочетанная

травма груди. Комбинированные повреждения возникают вследствие воздействия нескольких этиологически разнородных травмирующих факторов (механических, термических, химических, лучевых).

В рамках настоящей клинической рекомендации будут рассмотрены:

Ушиб грудной клетки – поверхностное повреждение грудной стенки без нарушения целостности кожных покровов. Клинически к поверхностным травмам груди примыкают ушиб молочной железы, растяжение и перенапряжение связочного аппарата ребер и грудины, подкожные повреждения мышц и сухожилий передней и задней грудной стенки

Перелом ребра — нарушение целостности костной или хрящевой части ребра.

Множественные переломы ребер — нарушение целостности костной или хрящевой части двух и более ребер.

Флотирующие переломы ребер (окончатые, створчатые, реберный клапан, западающая грудная клетка, патологически подвижная грудная клетка) — это переломы, при которых фрагменты нескольких ребер оказываются несоединенными с костным каркасом грудной клетки («реберное окно» или «реберная створка») и парадоксальным образом участвуют в дыхательных движениях грудной клетки: западают при вдохе и выбухают при выдохе.

Перелом грудины — нарушение целостности костной ткани грудины.

Пневмоторакс (травматический) - скопление воздуха в плевральной полости вследствие травматического повреждения бронхиального древа и/или легочной ткани, вызывающее частичное или тотальное коллабирование легкого.

Гемоторакс (травматический) **-** скопление крови в плевральной полости вследствие травматического повреждения грудной стенки и/или органов и сосудов грудной полости, вызывающее частичное или тотальное коллабирование легкого.

Гемопневмоторакс — скопление крови и воздуха в плевральной полости.

Пневмомедиастинум – скопление воздуха в средостении.

Ушиб легких - повреждение легких с альвеолярным кровотечением, которое обычно возникает в результате тупой травмы груди без разрыва паренхимы легкого.

Разрыв легкого — нарушение целостности паренхиматозной ткани легкого.

Разрывы грудного отдела трахеи и крупных бронхов - нарушение целостности грудного отдела трахеобронхиального дерева. Разрывы трахеи и бронхов относятся к наиболее тяжелым видам травмы грудной клетки с частым летальным исходом.

Травма кровеносных (крупных) сосудов груди — повреждения грудной аорты и ее ветвей (плечеголовного ствола, левой подключичной и сонной артерий), верхней и

внутригрудного отдела нижней полой вен, безымянной, непарной и подключичных вен, которые в острой ситуации проявляются профузным внутриплевральным кровотечением, напряженной гематомой средостения и/или тампонадой сердца.

Травма сердца — повреждение сердечных структур (миокарда, эндокарда, эпикарда, папиллярных мышц, хорд, фиброзного кольца и створок клапанов) от легкого ушиба до явного отрыва/разрыва, что проявляется нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы от умеренной гемодинамической нестабильности до кардиогенного шока и асистолии.

Травма диафрагмы — разрыв (нарушение целостности на всю толщину диафрагмы) в мышечной и/или сухожильной ее части без повреждения целостности грудной или брюшной стенок, с повреждением органов брюшной и грудной полости или без них.

Травма грудного лимфатического протока — нарушение целости стенки грудного лимфатического протока или его крупных ветвей и коллатералей, обусловленное воздействием внешних факторов.

Хилоторакс (травматический) — скопление хилуса в полости плевры, возникающее в результате травмы (надрыва или разрыва) грудного протока, либо впадающих в него крупных лимфатических стволов грудной полости.

Травма пищевода — нарушение целости стенки пищевода в грудном отделе, обусловленное воздействием внешних факторов.

Травма тимуса — повреждение вилочковой железы вследствие воздействия внешних факторов.

Анатомо-физиологические особенности детского возраста [1, 2]

Кожа груди у новорождённого и детей раннего возраста необычайно нежная. Эпидермис, базальная мембрана тонкие, дерма содержит коллагеновые волокна, количество которых увеличивается с возрастом. Эластические волокна появляются только после 6 лет. Подкожная жировая клетчатка хорошо выражена, особенно в передних отделах, соединительно-тканные перегородки не развиты. Собственная фасция груди у новорождённых очень тонкая, межфасциальные пространства выражены слабо и содержат незначительное количество рыхлой клетчатки. Межрёберные мышцы у детей раннего возраста слабо дифференцированы, мышечные волокна тонкие, близко прилегают друг к другу, их пучки разделены небольшим слоем волокнистой клетчатки. Межрёберный сосудисто-нервный пучок располагается ближе к нижнему краю внутренней поверхности ребра. По мере развития рёберного каркаса сосудисто-нервный пучок все более

прикрывается ребром и к 12–15 годам занимает место в рёберной борозде. Внутригрудная фасция у маленьких детей выражена слабо и соединена с париетальной плеврой. После 5 лет зоны прикрепления плевры и внутригрудной фасции к рёбрам примерно такие же, как и у взрослых. Как и вся система органов дыхания, грудная клетка более интенсивно развивается в течение первых 3 лет жизни ребёнка. В последующем рост несколько замедляется и вновь усиливается в период полового созревания. У детей первого года жизни имеется характерная особенность рёбер, в большей мере нижних, углы между ними и позвоночником приближаются к прямым, межрёберные промежутки относительно широкие. Форма верхней апертуры овальная, вытянутая вперёд, и только к 3–6 месяцам она становиться круглой. После первого года начинают сглаживаться рёберно-хрящевые углы, и грудная клетка приобретает характерную конусовидную форму. К 12–13 годам формирование грудной клетки завершается. Ядра окостенения в головках и бугорках верхних десяти пар рёбер появляются в 5–6 лет, при этом их слияние происходит к 18–20 годам. У детей до 2 лет рёбра состоят из губчатого вещества, впоследствии компактное вещество развивается с середины, и только к 20 годам завершается их окостенение. У детей до 3–5 лет надкостница рёбер толстая и рыхлая, поднадкостничный слой хорошо выражен. Грудина формируется и развивается позже всех других костей скелета. В мечевидном отростке ядро окостенения появляется в 6–12 лет. Тело грудины имеет множество парных ядер окостенения, которые сливаются очень медленно, и этот процесс может заканчиваться к 30 годам. У детей первых месяцев жизни трахея имеет воронкообразную форму и располагается относительно выше, затем постепенно принимает форму конуса, а после 25 лет – цилиндрическую форму. Топографическая анатомия дыхательного дерева у новорождённых и детей раннего возраста также особая: трахея у грудных детей начинается на уровне IV шейного позвонка, а её бифуркация проецируется на тела II–III грудных позвонков, затем постепенно наблюдается опускание. Связки трахеи не выражены, околотрахеальная клетчатка рыхлая, с небольшими жировыми скоплениями, вследствие чего орган легко смещается на всем протяжении. В отличие от взрослых, хрящевая часть передней стенки, состоящей из трахеальных колец, меньше, чем задняя стенка, состоящая из соединительной мембраны. Слизистая оболочка трахеи выстлана очень нежным однослойным эпителием и богата кровеносными сосудами и клеточными элементами. При воспалительных процессах быстро отекает, что приводит к асфиксии. У новорождённых количество слизистых желёз мало́, что обусловливает относительную сухость слизистой оболочки трахеи. Как и у взрослых, правый главный бронх шире и отходит от трахеи под более тупым углом, чем левый, и является как бы непосредственным продолжением трахеи. С возрастом правый главный бронх растёт быстрее, чем левый. Наиболее интенсивный рост

длины бронхов происходит в первые 3 месяца жизни ребёнка и в период полового созревания. Слизистая оболочка бронхов аналогична таковой в трахее. Развитие отдельных долей лёгких идёт неравномерно. Верхняя и средняя доли правого лёгкого почти одинаковы по размерам, а нижняя доля больше суммы размеров верхней и средней долей. В левом лёгком обе доли почти одинаковы по величине. Приблизительно к 2 годам соотношения размеров долей становятся такими же, как у взрослых. Междолевые щели у детей раннего возраста выражены слабо, и нередко средняя доля правого лёгкого почти сливается с верхней, чего не наблюдается у взрослых. Лёгкие у детей более полнокровны и менее воздушны за счёт бóльшего количества кровеносных и лимфатических сосудов. Этим и объясняется выраженная склонность детей к развитию ателектазов лёгких, пневмонии и гипостатических явлений. Кроме этого, отмечено слабое развитие ретикулярных и почти полное отсутствие эластических волокон, что объясняет бóльшую склонность лёгочной ткани к разрывам. С возрастом происходит её утолщение, увеличивается прочность фиксации листков друг к другу. Висцеральная плевра плотно сращена с лёгкими, образуя перегородки, отделяющие лёгочные дольки друг от друга. Средостение у новорождённых относительно велико – занимает половину грудной полости, с возрастом оно уменьшается и занимает треть всего объёма. Клетчатка средостения в раннем детском возрасте практически отсутствует. По мере взросления ребёнка клетчатка средостения значительно нарастает и сообщается с клетчаткой шеи и забрюшинного пространства. В верхнем отделе переднего средостения у новорождённых и грудных детей находится вилочковая железа или тимус. К 3–5 годам начинается жировое перерождение ткани тимуса с уменьшением её размеров. Форма перикарда у новорождённых и грудных детей шарообразная, соответствует округлым очертаниям сердца. Позже он приобретает конусовидную конфигурацию. Пищевод окружён клетчаткой, которая в первые годы жизни ребёнка рыхлая, с незначительным количеством жировой ткани. В этом возрасте пищевод слегка сжат в переднезаднем направлении с конусовидным расширением к кардиальному отделу желудка. Слизистая оболочка и подслизистый слой пищевода богаты кровеносными сосудами и клеточными элементами, мышечные слои (круговой и продольный) выражены слабо. К 2–3 годам появляется отчётливая складчатость слизистой оболочки, заметно утолщаются эпителиальный и мышечный слои (особенно круговой), в нижних отделах пищевода появляются трубчатые железы. Отличительной возрастной особенностью диафрагмы является значительное преобладание у ребёнка мышечной части над сухожильной. У новорождённых и грудных детей обычно хорошо выражены грудинно-рёберные и пояснично-рёберные треугольники, именуемые соответственно щелью Ларрея и треугольной щелью Богдалека. У большинства детей в грудинно-рёберном отделе

диафрагмы наблюдаются своеобразные дефекты треугольной формы, где серозные оболочки брюшной и грудной полостей разделены лишь тонким слоем рыхлой клетчатки и соприкасаются между собой, что является предрасполагающим моментом в возникновении диафрагмальных грыж, в том числе и травматических. До 3 лет у детей отмечается диафрагмальный тип дыхания.

Особенности травмы груди у детей

Грудная клетка у детей более податлива благодаря высокой эластичности костей и большому количеству хрящевой ткани, внутренние органы расположены ближе к поверхности грудной стенки из-за меньшего содержания жировой ткани вследствие чего при тяжелой травме достаточно часто происходит повреждение внутренних органов без повреждения костей (в отличие от взрослых), что объясняет высокую летальность [3-10]. Костный каркас принимает на себя всю силу и передает ударную волну на внутренние органы. В связи с относительно малыми размерами грудной клетки травма груди у детей часто сочетанная.

Костная ткань у детей содержит меньше минеральных веществ (кальция, фосфора, меди, фтора), чем у взрослых, в связи с чем кости являются более гибкими и реже ломаются. За счет гибкости и эластичности, а также наличия толстой и рыхлой надкостницы переломы ребер у детей, как правило, бывают поднадкостничными.

Дети также более склонны к развитию гипоксии, так как у них более низкое соотношение функционального остаточного объема к общему объему легких и более высокая скорость потребления кислорода тканями. У детей раннего возраста плевра чрезвычайно тонкая, поэтому при односторонних её разрывах может развиваться двусторонний пневмоторакс. Медиастинум у детей более подвижен, что позволяет пневмотораксу быстро развиваться в напряженный пневмоторакс и обструктивный шок. Хотя этот эффект похож на гиповолемический шок, наблюдаемый у взрослых, он более выражен у детей и может вызвать резкие изменения в жизненных показателях [5, 10]. Дети с травмой груди имеют более высокие баллы тяжести травмы при политравме [5]. Ткани гортани и трахеи очень эластичные, в связи с чем у маленьких детей почти никогда не наблюдают их разрывы. В то же время даже небольшое сдавление извне, в том числе за счет смещения средостения, обусловливает стенотические явления. Правый бронх у детей, так же как у взрослых, шире, что объясняет более частое попадание инородных тел в просвет правого бронха.

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

Существует четыре механизма закрытой травмы груди: прямые удары по груди; сдавление грудной клетки, травмы ускорения/замедления, повреждение взрывной волной [11]. В подавляющем числе случаев дети получают травму груди в результате дорожно-транспортных происшествий (ДТП) и кататравмы [2-10]. При ДТП дети получают травму груди и как пассажиры, в том числе, ремнем безопасности, и как пешеходы. У детей закрытые травмы груди составляют более 90% [2-11].

Основная опасность травм груди связана с нарушением дыхания и кровообращения [2-11]. Дыхание может быть нарушено в связи с прямой травой легких или дыхательных путей и с изменением механики дыхания. Травмы, при которых непосредственно повреждаются легкие или дыхательные пути, включают ушиб легких и трахеобронхиальные повреждения. В число травм, изменяющих механику дыхания, входят гемоторакс, пневмоторакс и патологическая подвижность грудной клетки. Травма легких, трахеобронхиального дерева, или, в редких случаях, пищевода, может способствовать попаданию воздуха в мягкие ткани грудной клетки и/или шеи (подкожная эмфизема) или средостения (пневмомедиастинум).

Кровообращение может нарушаться в результате кровотечения, нарушения венозного возврата, прямой травмы сердца. Кровотечение с развитием гемоторакса, может быть массивным и приводить к шоковому состоянию в результате кровопотери. Снижение венозного возврата ухудшает заполнение сердца, в результате чего развивается гипотония. Снижение венозного возврата может произойти по причине повышенного внутригрудного давления при напряженном пневмотораксе, или повышенного внутриперикардиального давления – при тампонаде сердца. Сердечная недостаточность и/или нарушение проводимости сердца могут происходить по причине тупой травмы сердца, при которой повреждаются миокард или клапаны сердца. В отличие от взрослых дети имеют значительные компенсаторные механизмы: даже массивная кровопотеря (до 40–50% ОЦК) может не иметь явных клинических проявлений вследствие чего гипотония и гипоксия являются поздними клиническими симптомами, которые связаны с летальным исходом [5]

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) – жизнеугрожающее состояние, связанное с ухудшением оксигинации и/или вывода углекислого газа. Первичная острая дыхательная недостаточность при травме груди обусловлена нарушением каркасности грудной клетки, пневмотораксом, гемотораксом, или нарушением проходимости дыхательных путей (аспирационный синдром, бронхоспазм, повреждение бронхов, обструкция бронха инородным телом) [2-10].

Наиболее важную роль в патогенезе острой дыхательной недостаточности играет повышение давления в плевральной полости (вне зависимости от его этиологии) — пневмо-/гемоторакс, пневмомедиастинум, гематома средостения или дислокация органов брюшной полости в плевральную при разрыве диафрагмы. На протяжении всего дыхательного цикла давление в плевральной полости отрицательное: от -2 до -5 см. водного столба на выдохе и от -25 до -30 см водного столба на вдохе [12]. Это объясняет стремление воздушной смеси и/или крови занять пространство с меньшим давлением как при проникающих, так и при закрытых травмах. При пневмотораксе/гемотораксе этот процесс характеризуется различной степенью коллабирования легкого, снижением жизненной емкости легких и снижением парциального давления кислорода в крови. При напряженном пневмотораксе/ массивном гемотораксе положительное давление в плевральной полости на протяжении всего дыхательного цикла приводит к коллапсу легкого, смещению средостения и уменьшению венозного возврата, что в свою очередь приводит к системной гипотензии, нарушению дыхания и сердечной деятельности вплоть до остановки сердца.

Гиперкапническая дыхательная недостаточность возникает при гиповентиляции, увеличении функционального мертвого пространства, увеличении продукции углекислоты. Гипоксическая дыхательная недостаточность развивается при нарушении диффузионной способности альвеол и при шунтировании крови в легких. Вторичная дыхательная недостаточность связана с развившимися после травмы патологическими состояниями сердечно-легочной системы: кардиогенным отеком легких, эмболией легочной артерии, респираторным дистресс-синдромом, тяжелыми пневмониями.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) - диффузное воспалительное повреждение легких, которое является причиной гипоксической ОДН. Причиной развития ОРДС является внутрилегочное шунтирование крови, что приводит к несоответствию вентиляционно-перфузионного соотношения вследствие заполнения или коллапса альвеол [13, 14]. ОРДС подразделяется на 3 степени тяжести: легкую, среднюю и тяжелую, основанные на нарушениях оксигенации и клинических критериях. Легкая степень тяжести соответствует острому повреждению легких (ОПЛ).

При ОРДС легочное или системное воспаление приводит к высвобождению цитокинов и других медиаторов воспаления. Цитокины активируют действие альвеолярных макрофагов и направляют в легкие нейтрофилы, которые в свою очередь высвобождают лейкотриены, окислители, фактор активации тромбоцитов и протеазы, способствуя повреждению тканей в легких и других органах. Эти вещества повреждают капиллярный эндотелий и альвеолярный эпителий, нарушая барьер между капиллярами и воздушным пространством. Жидкость, белок, продукты распада клеток заполняют воздушное

пространство и интерстиций, вызывая разрушение поверхностно активных веществ, коллапс альвеол, вентиляционно-перфузионное несоответствие и легочную гипертензию [13, 14] .

Острая сердечно-легочная недостаточность. При травме груди происходит уменьшение показателей работы сердца из-за уменьшения объема циркулирующей крови при кровотечении, непосредственного действия травмы на сердце (ушиб сердца, гемоперикард), изменения периферического сопротивления сосудов малого круга (гемоторакс, пневмоторакс, внутрилегочная гематома), или сосудов большого круга (нейроэндокринная реакция на боль). Основную роль в развитии острой сердечной недостаточности при травме играет уменьшение венозного возврата при затрудненном оттоке крови из малого круга кровообращения, что ведет к увеличению давления в легочных венах и капиллярах (пассивная легочная гипертензия), а в дальнейшем и в артериолах (активная легочная гипертензия). Это создает условия для пропотевания крови с развитием интерстициального, а затем и альвеолярного отека легких [4-10].

Шок – это состояние гипоперфузии тканей и органов с последующей клеточной и органной дисфункцией вплоть до смерти пациента. Опасность шока заключается в уменьшении кровоснабжения жизненно важных тканей [13,14]. Как только перфузия снижается, и транспортировка кислорода становится недостаточной для аэробного метаболизма, клетки переключаются на анаэробный метаболизм с увеличением синтеза углекислого газа и повышением уровня лактатов в крови. Клеточная функция снижается, и если шок сохраняется, то происходит необратимое повреждение и смерть клетки. При шоке активируются оба каскада: воспаления и свертывания крови. В состоянии тканевой гипоксии эндотелиоциты активируют лейкоциты, которые начинают вырабатывать повреждающие факторы (например, активные формы кислорода, протеолитические ферменты), а также медиаторы воспаления (цитокины, лейкотриены, фактор некроза опухоли), которые повышают проницаемость сосудистой стенки. Некоторые из этих медиаторов связываются с рецепторами клеточной поверхности, что приводит к производству дополнительных цитокинов и оксида азота (NO) – мощного сосудорасширяющего средства. Результатом активации этих каскадов является ДВС с развитием гипокоагуляции. Артериальное давление не всегда низкое на ранних стадиях шока (хотя, в конечном счете, возникает гипотония, если не устранить шок). Аналогично, не у всех пациентов с "низким" артериальным давлением есть шок. Степень и последствия гипотонии различаются в зависимости от адекватности физиологической компенсации. Шок, независимо от его этиологии, в финальной стадии проявляются одинаково. Наблюдается нарушение реологических свойств крови, ее секвестрация в капиллярах,

гиповолемия с синдромом «малого выброса», ишемия тканей с фатальными нарушениями метаболизма [15, 16]. В патогенезе развитии шока при травме груди значительную роль играет ноцицептивная импульсация с обширных рецепторных полей париетальной и висцеральной плевры.

При внезапном сдавлении груди (например, при прижатии автомобилем к стене) возникает **травматическая асфиксия**. В условиях рефлекторного спазма голосовой щели резко повышается внутригрудное давление и наступает затруднение оттока крови по системе верхней полой вены из верхней половины тела в правые отделы сердца. Это приводит к выраженному застою крови в венозной сети головы, шеи и надплечья, сопровождающемуся разрывом капилляров, мелких сосудов и образованием мелкоточечных кровоизлияний в мягких тканях, в том числе в коже и слизистых, субконъюнктивально. Травматическая асфиксия в первые часы и дни после травмы сопровождается развитием тяжелого состояния и острой дыхательной недостаточностью.

Перелом ребер. Различают прямой и непрямой механизмы возникновения перелома ребра. Переломы ребер у детей возникают в результате прямых ударов в область грудной клетки, при падении с большой высоты или на выступающие предметы [3-11, 17-19]. Переломы ребер у детей младшего возраста встречаются редко. Количество сломанных ребер зависит как от силы удара, так и от площади травмирующей поверхности. При непрямом механизме (в виде сильного сжатия грудной клетки) перелом рёбер возникает по обе стороны от воздействующей силы. При сильном сжатии образуются множественные двусторонние переломы, осложнённые повреждением внутренних органов. Наиболее часто встречаются переломы VII–X рёбер в боковых отделах (до 75% случаев от всех переломов рёбер). Это связано с тем, что именно здесь грудная клетка имеет наибольшую ширину. Переломы первых 3 ребер характеризуют тяжелую травму с возможным повреждением средостения, неврологическими, сосудистыми и экстраторакальными повреждениями [4, 5]. Переломы первого ребра у детей связаны с тяжелыми сосудистыми повреждениями [4]. При переломах нижних ребер (ниже 8-го) возможны сопутствующие абдоминальные повреждения. У детей в силу возрастных особенностей костно-мышечной системы при нетяжелой травме чаще всего диагностируют переломы кортикальной пластинки ребра по выпуклой поверхности (неполный перелом по типу "зеленой ветки") [3-10, 19].

Флотирующие переломы ребер. Патологически подвижная грудная клетка - крайне редкая травма у детей вследствие большой эластичности реберного каркаса [2-10, 17–19]. При данной травме выявляются переломы двух и более ребер, включая хондрокостальные сочленения, что приводит к нарушению целостности каркаса. Парадоксальное движение грудной клетки приводят к неполному расправлению легкого на

стороне повреждения. Примечательно, что на вдохе из-за западения флотирующегося участка внутрилегочное давление воздуха на стороне повреждения выше, а на выдохе из-за выбухания "реберной створки" ниже, чем в легком на здоровой стороне. В связи с этим при дыхании происходит частичное перекачивание воздуха из легкого на пораженной стороне в легкое на здоровой, а при выдохе - наоборот. Такое маятникообразное движение воздуха в легких приводит к увеличению "мертвого" пространства и способствует нарастанию гипоксии. Кроме того, разное давление в здоровой и поврежденной половинах грудной клетки, изменяющееся в процессе дыхания, обусловливает смещение органов средостения (в том числе сердца и крупных сосудов) маятникообразного характера, что также обусловливает развитие сердечно-сосудистых нарушений. Развитие дыхательной недостаточности, связанной с контузией легких и тяжелыми повреждениями средостения требует респираторной поддержки. Опасные для жизни расстройства внешнего дыхания возникают при переломе 6 и более ребер с одной стороны, когда жизненная емкость легких на стороне поражения уменьшается на 30–40% [18].

Перелом грудины. Для возникновения перелома грудины требуется приложение значительной травмирующей силы, поскольку хрящевая часть ребер играет роль амортизаторов. Перелом грудины является следствием прямого повреждения при тяжелых травмах, в основном, при дорожно-транспортных происшествиях, кататравме или сдавлении грудины тяжелыми предметами [4, 5]. Реже травма грудины становится следствием резкого перерастяжения при форсированном разгибании или сгибании корпуса. Перелом грудины со смещением отломков нередко ведёт к возможным повреждениям органов грудной клетки, таким как повреждение плевры и лёгких с развитием гемоторакса или пневмоторакса. Достаточно частым сопутствующим повреждением при таком переломе бывает ушиб сердца. Особенно распространёнными локализациями переломов являются зона соединения тела и рукоятки грудины, а также область прикрепления IV ребра. Для пациентов детского возраста переломы грудины не характерны, поскольку их грудная клетка очень эластична.

Ушиб легких возникает в результате передачи кинетической энергии грудной стенки паренхиме легких. В результате ушиба в легочной ткани возникают разрывы альвеол с кровоизлияниями и интерстициальным отеком [2-10]. При этом воспаление и отек легочной паренхимы возникают в первые 24–48 часов после травмы и постепенно приводят к нарушению перфузии/вентиляции в легких, внутрилегочному шунтированию крови, повышению содержания воды в легких, понижению комплаенса легких с развитием ателектазов и инфильтрации легочной ткани. Кроме того, в результате повреждения

легочной ткани высвобождается большое количество медиаторов воспаления, что приводит к снижению иммунной резистентности, повышая риск развития пневмонии.

Пневмоторакс при закрытой травме груди развивается при разрыве паренхимы лёгкого или трахеобронхиального дерева, когда возможно поступление воздуха в плевральную полость [2-10]. При напряженном пневмотораксе воздух скапливается и сдавливает легкое, приводя к смещению средостения, компрессии контралатеральной легкого и повышению внутригрудного давления с уменьшением венозного возврата и развитием шока.

Гемоторакс при закрытой травме груди является следствием разрыва легкого, межреберного сосуда или внутренней грудной артерии [2-10]. Кровотечение в плевральную полость может возникнуть практически при любом повреждении тканей грудной стенки или внутригрудных структур. Гемоторакс часто сопровождается пневмотораксом (гемопневмоторакс). Объем кровопотери варьирует от минимального до массивного. Массивный гемоторакс определяется как быстрое накопление крови в плевральной полости со смещением средостения в здоровую сторону и развитием шока. Объем кровопотери при массивном гемотораксе, как правило, превышает 30% ОЦК.

Свернувшийся гемоторакс. Кровь, попадающая в плевральную полость, подвергается движению диафрагмы и легкого, что приводит к дефибринированию крови с выпадением фибрина и образованием свертков. В течение нескольких часов после прекращения кровотечения начинается лизис существующих тромбов плевральными ферментами. Однако, когда произошло одномоментное излитие большого количества крови, или вследствие посттравматического нарушения функции париетальной плевры, высокой общей коагуляционной активности крови, повышенной активности коагулирующих факторов в содержимом плевральной полости, обусловленных поступлением тромбопластина из поврежденных тканей, лизис сгустка не недостаточный. Фибрин и скопившиеся в полости плевры свертки крови организуются с последующей адгезией к плевральным листкам. К седьмому дню наблюдается ангиобластическая и фибробластическая пролиферация, что приводит к образованию массивных фиброзных наслоений как вокруг спавшегося легкого, так и на листках измененной париетальной плевры. Исходами свернувшегося гемоторакса являются полная спонтанная резорбция в течение нескольких недель; прогрессирование до фиброторакса и развития ригидного легкого или инфицирование с возникновением эмпиемы плевры. Свернувшийся гемоторакс формируется в течение 1–2 суток после остановки кровотечения в плевральную полость

при закрытой травме груди. Образованию свернувшегося гемоторакса способствуют поздняя диагностика и неадекватное дренирование.

Травма дыхательных путей (трахеи, бронхов). Механизм этой травмы обычно связан с переднезадним сжатием грудной стенки, прижатие грудины к позвоночнику приводит к боковому смещению легких и повреждению бронхов или трахеи [2, 8, 10]. Кроме того, может быть, прямая травма трахеи или травма от быстрого повышения внутритрахеального давления при закрытой голосовой щели. Разрывы трахеобронхиального дерева, как правило, локализуются вблизи карины, обычно они затрагивает хрящевую часть в виде разрывов неправильной формы или по окружности трахеи. Чаще встречаются повреждения правого главного бронха. Такие повреждения могут вызвать рефрактерную дыхательную недостаточность или проблемы при поддержании адекватной оксигенации у больных, находящихся на ИВЛ, и почти всегда сопровождаются пневмомедиастинумом и подкожной эмфиземой [4, 5, 8, 20–23]. Также нередки случаи пневмоторакса с типичным отсутствием расправления легкого и сохранением существенной утечки воздуха после постановки плеврального дренажа. Неполные разрывы могут остаться недиагностированными, вызывая стриктуры и стеноз, когда они остаются незамеченными.

Травма крупных кровеносных сосудов груди. Такие травмы обычно возникают при автодорожных авариях на высокой скорости, наездах автомобиля или падениях с высоты [3-10, 21, 22]. Механизм травмы заключается в резком сдвиге тканей и сдавлении, особенно артериальных стволов. При разрывах сосудов развивается массивное кровотечение, которое и становится причиной летального исхода либо непосредственно на месте происшествия, либо по пути в больницу. Благоприятные исходы наблюдаются, только если разрыв прикрыт неповрежденной адвентицией. Повреждения крупных сосудов и сердца встречаются редко и происходят у детей реже, чем у взрослых [4, 5, 8].

Травма аорты. Основным механизмом разрыва аорты при закрытой травме груди является высокоэнергетическая травма (ДТП, кататравма) [4, 5, 8, 24–26]. Как правило, у пациентов имеется повреждение 1-го и/или 2-го ребер [4, 5, 8]. Полный разрыв вызывает быструю смерть в результате кровопотери. Частичный разрыв обычно происходит в области артериальной связки, при этом кровоток сохраняется, обычно благодаря интактному слою адвентиции. Частичные разрывы могут приводить к формированию медиастинальной гематомы. Травма аорты у детей носит казуистический характер.

Травма сердца. Любой механизм, который передает кинетическую энергию, может вызвать повреждение сердца [2-11]. Наиболее частым вариантом закрытой травмы сердца является контузия сердца – как правило, правого желудочка из-за его

проксимального расположения по отношению к передней грудной стенке. Клапанные повреждения обычно захватывают сухожилия хорд и папиллярные мышцы подклапанного аппарата; чаще других повреждается аортальный клапан. Разрывы миокарда являются самым тяжелым видом травмы сердца и могут быть причиной внезапной смерти или сердечной тампонады. Разрывы межжелудочковой перегородки встречаются реже. Разрывы клапанов и межжелудочковой перегородки могут вызвать острую сердечную недостаточность.

Ушиб сердца. Ушиб сердца часто является следствием перелома грудины, но может быть и без повреждения костного скелета груди. Механическое воздействие на грудную клетку вызывает кровоизлияние в миокард, под эпикард или под эндокард. Величина кровоизлияния в миокард зависит от степени наполнения камер сердца кровью в момент травмы. Гидравлическое действие в систолу вызывает более тяжелое повреждение сердца, чем в диастолу. Возможны разрывы и размозжения мышечных волокон, кровотечения из поврежденных сосудов и формирование тампонады. В результате кровоизлияния в миокард может произойти сдавление коронарного сосуда и развитие инфаркта миокарда. Последний может возникнуть и в случае образования тромба на поврежденной интиме коронарной артерии.

Тампонада сердца при травме груди развивается при накоплении крови в перикарде, что приводит к нарушению наполнения сердца кровью, снижает сердечный выброс и может привести к развитию шока и смерти [4, 5, 8]. При быстром накоплении жидкости, как это происходит при травматическом кровотечении, объем крови менее 150 мл может стать причиной тампонады. Тампонада сердца наиболее часто развивается при проникающих ранениях сердца. Тампонада при закрытой травме груди связана с разрывом камеры сердца, который обычно является летальным. Тампонада сердца у детей является казуистикой.

Разрыв диафрагмы. Механизм разрыва диафрагмы связан с градиентом давления между плевральной и брюшной полостями. Наиболее часто разрыв диафрагмы происходит в результате автомобильных аварий и кататравмы [2, 4, 5, 8, 27–29]. Исключительной особенностью торакоабдоминальных ранений является повреждение диафрагмы. В зависимости от повреждающего фактора могут встречаться единичные или множественные разрывы, точечные, небольшие щелевидной или овальной формы и значительные с разорванными краями. Нередко наблюдается выпадение органов брюшной полости в грудную клетку. Именно ранение диафрагмы усугубляет развитие общих патогенетических механизмов. Ограничение активности поврежденной диафрагмы приводит к значительному снижению газообмена, ухудшению оттока лимфы из легких, нарушению

притока венозной крови к сердцу по нижней полой вене. Обширные разрывы диафрагмы приводят к пролабированию органов брюшной полости в грудную полость.

Травма лимфатического грудного протока. Травматический разрыв грудного протока встречается редко. Чаще он описывается при переломах ключицы, травмах пищевода и позвоночника [4, 5, 8, 30–32]. Анатомические особенности, связанные с развитием хилоторакса, начинаются с цистерны хилуса, которая представляет собой слияние лимфатических сосудов, расположенных в забрюшинном пространстве, справа от заднемедиальной аорты на уровне почечных артерий. Грудной проток поднимается от этого уровня и входит в грудную клетку через аортальное отверстие в правую половину грудной клетки. Дуга переходит в левую часть грудной клетки на четвёртом и пятом грудных уровнях и входит в шею спереди от левой подключичной артерии, соединяясь с венозной системой в месте соединения левой подключичной вены и левой внутренней яремной вены. Знание этой анатомии должно насторожить врача в случае повреждения грудного протока при переломах грудного отдела позвоночника или любых сопутствующих травмах верхней части живота или грудной клетки, затрагивающих эту область. Повреждение протока выше уровня V грудного позвонка обычно вызывает левосторонний хилоторакс, а повреждение ниже этого уровня – правосторонний.

Травма пищевода. Основными причинами повреждений пищевода при механической травме у детей являются кататравма, ДТП, удар тупым предметом (барогенная травма, возникающая вследствие внезапного резкого повышения внутрипищеводного давления более 150 мм рт. ст.). Внезапное сжатие верхних отделов живота может привести к выбросу содержания желудка в пищевод, где могут произойти линейные разрывы. Наиболее частыми причинами повреждений пищевода у детей являются инородные тела (батарейки) и химические вещества, вызывающее ожоги пищевода (не рассматриваются в данных клинических рекомендациях).

Травма вилочковой железы. Тимус расположен сразу за грудиной в переднем средостении. У взрослых в возрасте 20–25 лет прекращается функционирование вилочковой железы, и она постепенно превращается в жировую ткань. Травма тимуса носит казуистический характер. Наиболее часто повреждения тимуса происходят при высокоэнергетической травме (ДТП, кататравма), однако в литературе описания травмы тимуса встречаются крайне редко [39].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Травматизм является ведущей причиной смертности и инвалидности детей старше года во всем мире [40]. В России травмы и отравления занимают второе место в структуре детской смертности, а среди подростков - первое [41].

Травма груди заслуживает особого внимания, хотя на ее долю приходится менее 10% травматических повреждений у детей [2-10]. Несмотря на относительную редкость, травма груди у детей представляют собой одну из ведущих причин смерти, особенно у пациентов с сопутствующими абдоминальными или черепно-мозговыми травмами [6]. По данным Центра тяжелой механической травмы ДЗМ в структуре политравмы травма груди составляет 80,6%, из них у 30% детей был диагностирован пневмоторакс, у 6% - пневмогемоторакс; более чем в половине наблюдений (53,3%) пневмоторакс был малый и не требовал хирургического лечения, у 33,3% пациентов - средний, 13,3% - большой; в 26,6% наблюдений пневмоторакс был диагностирован с двух сторон [42]. В структуре травмы груди пневмоторакс занимает второе место по частоте, уступая лишь ушибу легких, и составляет до 37% среди повреждений груди у детей. Если же говорить о пневмотораксе с коллабированием более 50% легкого, то частота таких повреждений еще меньше — до 3,5%. В 11% наблюдений пневмоторакс сочетался с гемотораксом. Несмотря на достаточно высокую частоту пневмоторакса, лишь в 10% случаев пневмоторакс требовал дренирования [42].

По данным Педиатрического отчета Национального банка данных о травмах (США) травма груди составила 12,8% [5]. Торакальная травма у детей имела высокие показатели летальности – 7,7%. Наиболее распространенной причиной смерти у педиатрических пациентов с травмой груди являлись повреждения центральной нервной системы, затем геморрагический шок. В целом, наиболее распространенными повреждениями являлись ушибы легких (53,3%), переломы ребер (49,5%) и пневмоторакс/гемоторакс (37,1/13,3%). Другие повреждения встречались значительно реже: травма диафрагмы (1,9%), трахеобронхиального дерева (2,9%), аорты (1,0%), раздавленная грудная клетка (0,9%) [5].

Повреждения трахеобронхиального дерева при закрытой травме груди встречаются у детей с частотой от 0,5 до 3 % [10]. К сожалению, более чем в 50% случаев они приводят к летальному исходу на месте происшествия, учитывая тяжесть дыхательной недостаточности и сопутствующих повреждений [10].

Травмы торакальной аорты возникают у 1–7,4% детей с ЗТГ [4, 5, 8, 24-26], а травма сердца - у 0,3–4,6% детей [4, 5, 8, 10]. Эти травмы имеют значительную смертность в течение первых 6 часов после госпитализации: до 30% при травме аорты и до 40% при

травме сердца [8]. Разрывы аорты по секционным данным являются причиной смерти детей в 2–5% случаях. 85% пострадавших погибают в момент транспортировки. Из тех, кто поступает в стационар – 30% погибают в первые 6 часов. Из тех, кому установлен диагноз и выполнена операция, выживают 90%. Чаще разрывы аорты были отмечены у детей старше 12 лет, при этом в 60–80% случаев имелась сочетанная травма. В 90% наблюдений разрыв аорты локализуется в области перешейка – места отхождения артериальной связки.

Травма диафрагмы при закрытой травме груди встречается крайне редко, составляет около 1–2% и, как правило, сочетается с травмой печени или селезенки [4, 10, 27–29].

Хилоторакс, вызванный травматическими повреждениями грудной клетки, в том числе ятрогенными послеоперационными повреждениями, составляет примерно 25% от всех случаев хилоторакса (основной причиной хилоторакса являются новообразования – 50%), остальные 25% приходятся на другие ятрогенные осложнения, в первую очередь связанные с катетерами центрального доступа [30]. Травматические повреждения протока могут быть вызваны различными причинами, но наиболее распространённым механизмом повреждения является внезапное чрезмерное разгибание позвоночника с разрывом протока чуть выше диафрагмы [30-32]. Также сообщалось о случаях рвоты или сильного приступа кашля, которые приводили к разрыву лимфатического протока в области прикрепления правой диафрагмы. Первое травматическое повреждение грудного протока было описано в 1875 году, а первая перевязка грудного протока была проведена в 1948 году [30].

Поскольку пищевод является хорошо защищенным органом, окруженным другими структурами, его тупая травма очень редка и составляет менее 1% [4, 5, 8–10, 33–38]

На основании обзора Ali Özdülger 2024 года летальность при изолированной травме груди составляет 5%, тогда как в сочетании с ЧМТ и/или абдоминальной травмой летальность достигает 25–40% [4].

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

В данной клинической рекомендации представлена информация по закрытой травме груди:

S20 Поверхностная травма грудной клетки

S22.2 Перелом грудины

S22.3 Перелом ребра

S22.4 Множественные переломы ребер

S22.5 Западающая грудная клетка

S23.4 Растяжение и перенапряжение связочного аппарата ребер и грудины

S25 Травма кровеносных сосудов грудного отдела

S26 Травма сердца

S27 Травма других и неуточненных органов грудной полости

S28.0 Раздавленная грудная клетка

S29 Другие и неуточненные травмы грудной клетки

1.5 Классификация заболевания или состояний (группы заболеваний или состояний)

Существует множество классификаций травмы груди в отечественной и зарубежной литературе. Прежде всего, нужно разделять травмы груди на закрытые (тупые), открытые и проникающие, именно ввиду отличающейся стратегии лечения. Подавляющее большинство (до 90%) торакальных повреждений у детей являются закрытыми. Проникающие травмы груди редки в педиатрической практике. Особое место занимают огнестрельные ранения, ввиду высокой кинетической энергии повреждающего фактора и особенностей течения раневого процесса.

Традиционно травму делят по внешней причине повреждения: ДТП, утопление, отравление и т. д. Также выделяют производственные, школьные, спортивные, уличные и прочие травмы.

В практической работе рациональна систематизация травм груди, определяющая структуру диагноза, хирургическую тактику и позволяющая оценивать и сравнивать результаты лечения. Таким образом, следует выделять:

По характеру травмы:

Закрытые (тупые)

Открытые (раны и ранения)

- Проникающие
- Непроникающие

Критерием подразделения является целостность кожных покровов. Особой формой закрытой травмы груди является **травматическая асфиксия**, возникающая при кратковременном мощном сдавлении грудной клетки в переднезаднем направлении и обусловленная гипертензией в системе верхней полой вены.

По сторонности повреждения:

Односторонние

Двухсторонние

По локализации повреждений:

С повреждением костного каркаса грудной клетки

С повреждением внутренних органов грудной полости

По числу повреждений:

Изолированная

Множественная

Сочетанная

Наиболее популярна в России, в том числе среди детских хирургов классификация закрытых травм груди по Е. А. Вагнеру [43] (Табл.1).

Таблица 1 – Классификация травм груди (Е.А. Вагнер, 1981)

Повреждения костного каркаса	Повреждения внутренних органов	Симптомы	Вид травмы
С переломами: рёбер ○ множественными ○ двухсторонними ○ двойными грудины ключицы лопатки	Легкое Трахея Крупные бронхи Сердце Крупные сосудов Межреберные артерии Диафрагма Пищевод Грудной лимфатический проток	Пневмоторакс Гемоторакс Гемопневмоторакс Эмфизема средостения Бронхообструктив-ный синдром Тампонада сердца	Изолированная Сочетанная Комбинированная

Наряду с отечественными классификациями все большее распространение в нашей стране получает бальная оценка повреждений груди (OIS), предложенная AAST [44-46]. По мнению рабочей группы по разработке данных клинических рекомендаций она максимально позволяет унифицировать повреждения, что в клинической практике помогает правильно формулировать диагноз и определяет хирургическую тактику. Также следует учитывать, что шкалу AAST на современном этапе используют большинство рентгенологов для описания повреждений по данным СКТ. Для оценки тяжести политравмы, включающей торакальную травму большинство исследователей используют ISS [47].

Таким образом для объективной оценки повреждений груди целесообразно использовать шкалы: ISS/AIS в корреляции с OIS (AAST).

AIS (Abbreviated Injury Scale, https://www.aaam.org/abbreviated-injury-scale-ais). Тяжесть повреждения в AIS ранжирована на 6 ступеней: 1.минимальная; 2.легкая; 3.средняя (неугрожающая жизни); 4.тяжелая (угрожающая жизни, но с высокой вероятностью выживания); 5. критическая (угрожающая жизни, при которой выживание проблематично); 6. несовместимая с жизнью [48].

OIS (Organ Injury Scale, https://www.aast.org/resources-detail/injury-scoring-scale) разработана Американской ассоциацией хирургической травматологии (American Assosiation for the Surgery of Trauma, AAST). К настоящему времени созданы более 30 классификаций, в том числе, практически для всех органов груди. К достоинствам этой системы необходимо отнести детализацию повреждений со стандартизацией терминологии, корреляцию с AIS и самое главное - возможность определения показаний к хирургическому лечению. Так повреждения 5 степени требуют хирургического лечения по жизненным показания, повреждения 1–3 степени лечатся консервативно, при повреждениях 4 степени вероятность хирургического лечения (торакоцентез, бронхоблокация) крайне высока, однако возможно и консервативное ведение. Корреляция AIS с OIS груди позволяет использовать классификацию AAST для оценки тяжести сочетанных повреждений с использованием шкалы ISS.

ISS (Injury Severity Score), базируется на оценке тяжести повреждения органа по шкале AIS. При этом каждое повреждение оценивают по областям тела (голова и шея; лицо; грудь, живот, конечности и тазовый пояс) и общей характеристике покровных тканей (ссадины, ушибы, разрывы, раны, ожоги) (табл.2).

Таблица 2 - Повреждения в соответствии с анатомической областью тела

Область тела	**Описание**
Голова/шея	Включает повреждения мозга, черепа, черепных нервов и сосудов мозга, шейного отдела спинного мозга и позвоночного столба, внутренних органов шеи
Лицо	Включает повреждения рта, глаз, ушей, носа и лицевых костей
Грудь	Включает повреждения костных структур грудной клетки, внутренних органов грудной клетки, грудного отдела спинного мозга и позвоночного столба
Живот и органы малого таза	Включает повреждения внутренних органов брюшной полости, поясничного отдела спинного мозга и позвоночного столба

Конечности и тазовые кости	Включает переломы, растяжения, ампутации конечностей, переломы тазовых костей и сосудистые повреждения конечностей

При оценки множественных повреждений в одной области выставляют наибольший по тяжести балл. Тяжесть травмы определяют в баллах суммированием квадратов оценки трех наиболее поврежденных областей тела (от 1 до 75 баллов). Шкала ISS не учитывает возраст пострадавших. Однако при оценке валидности у детей ISS показала удовлетворительные характеристики для детского возраста [49]. Корреляция традиционной градации тяжести травмы в России (легкая, среднетяжелая и тяжелая) с бальной оценкой по шкалам AIS и ISS представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Оценка тяжести травмы

Степень тяжести	**AIS**		**ISS (баллы)**
Легкая	1	Минимальная	1 - 8
	II	Легкая	
Средней тяжести	III	Значительная	9 - 15
Тяжелая	IV	Тяжелая без угрозы жизни	16- 24
	V	Критическая	25 -75
	VI	Несовместимая с жизнью	

Наиболее часто в практике детской хирургии встречаются поверхностные травмы груди и травма легких (таблица 4, 5) [1-8].

Таблица 4 – Повреждения грудной стенки (OIS, AIS)

Степень тяжести	**Тип повреждения**	**Описание повреждения**	**AIS**
1	Ушиб мягких тканей	Любого размера	1
	Рана	В пределах кожи и подкожножировой клетчатки	1
	Перелом	<3 ребер (закрытые)	
		Ключицы без смещения (закрытый)	1–2
2	Рана	Кожа, подкожножировая клетчатка, мышцы	1
	Перелом	≥3 ребер (закрытые)	2
		Ключицы (открытый или со смещением)	2
		Грудины (без смещения, закрытый)	2
		Лопатка (открытый или закрытый)	2
3	Рана	Все слои, включая проникающую рану	3
	Перелом	Грудины (открытый или со смещением)	2
		Флотирующие переломы с одной стороны (≤3 ребер)	3-4

4	Рана Перелом	Отрыв части грудной стенки с подлежащими ребрами Флотирующие переломы с одной стороны (≥ 3 ребер)	4 4
5	Перелом	Флотирующие переломы с обеих стороны (≥ 3 ребер)	4

Таблица 5 – Повреждения легких (OIS, AIS)

Степень тяжести	**Тип повреждения**	**Описание повреждения**	**AIS**
1	Ушиб	С одной стороны, < 1 доли	3
2	Ушиб	С одной стороны, одна доля	3
3	Разрыв Ушиб Гематома	Малый пневмоторакс Продувание более 72 часов, С одной стороны, >1 доли Интрапаренхиматозная, ненапряженная	3 3 3–4
4	Разрыв Гематома Сосуды	Сегментарных или долевых бронхов Интрапаренхиматозная, напряженная Повреждения интрапульмональных сосудов	4 -5
5	Сосуды	Повреждение сосудов корня легкого	4
6	Сосуды	Отрыв легкого	4

Пневмоторакс по объёму воздуха в плевральной полости и степени коллабирования легкого подразделяют:

малый (ограниченный, парциальный) - легкое коллабировано на 1/3 своего объёма

средний - лёгкое коллабировано на 1/2 объёма

большой - лёгкое спадается более чем на 1/2 объёма

тотальный (напряженный) – легкое полностью коллабировано, средостение смещено в здоровую сторону

Гемоторакс по объему крови в плевральной полости подразделяют:

малый - кровь скапливается в синусах или заполняет плевральную полость ниже угла лопатки (уровень 7–8 ребра), до 15% ОЦК

средний – кровь доходит до середины лопатки (уровень 5–6 ребра), до 30% ОЦК

большой – кровь достигает уровня выше 2 ребра,

тотальный (массивный) – легкое полностью коллабировано, средостение смещено в здоровую сторону, объем кровопотери более 30% ОЦК

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

При травме груди выделяют три ведущих синдрома: болевой синдром, синдром кровопотери и синдром острой дыхательной недостаточности. Клинические проявления при тяжелых повреждениях груди связаны с возникновением ряда морфологических и функциональных изменений в организме пациента, к которым в первую очередь относятся: расстройство внешнего дыхания, нарушение кровообращения и развитие плевропульмонального шока [2-10].

Нарушение картины внешнего дыхания связано с развитием патологических изменений в тканях органов грудной клетки, выраженным болевым синдромом в области грудной клетки, нарушающими ее экскурсию, и проявляется развитием гипоксии, выражающейся симптомами сердечно-легочной недостаточности и развитием острого респираторного дистресс-синдрома. При развитии пневмоторакса или гемоторакса клинические проявления нарушении дыхания и кровообращения еще более усугубляются.

Обычными проявлениями ОДН являются одышка, участие в дыхании вспомогательных мышц, учащенное дыхание, тахикардия, потоотделение, цианоз, нарушение сознания. Тяжелые повреждения груди (травма легких и/или сердца и сосудов), сопровождающиеся кровотечением, часто приводят к развитию шока. Клиническими симптомами шока являются гипотония, снижение уровня сознания, олигурия

Из анамнеза необходимо установить характер травмы, время, прошедшее после несчастного случая, выявить характерные жалобы и их динамику. Характерные жалобы: боль в области груди, усиливающаяся при глубоком вдохе и кашле, нарушение дыхания (одышка, парадоксальное дыхание), кровохарканье, нарушение глотания и фонации, гиперсаливация, потеря сознания, цианоз слизистых оболочек, деформация грудной клетки.

При осмотре обращают внимание на цвет кожных покровов (цианоз пальцев, губ, лица и т. д.), наличие наружных повреждений (экхимозы, гематомы, петехиальные кровоизлияния); изменение формы грудной клетки (асимметрия, западание/выбухание межреберных промежутков, ребер, грудины), отставание грудной клетки при дыхании, парадоксальное дыхание.

Пальпация грудной клетки позволяет определить болезненность, подкожную эмфизему, патологическую подвижность ребер, грудины, крепитацию отломков.

Перкуссия дает возможность установить наличие воздуха и жидкости в плевральной полости, расширение и смещение средостения. Необходимо отметить, что для пневмоторакса характерен коробчатый звук при перкуссии и смещение средостения в здоровую сторону. Гемоторакс, ушибы и ателектазы легких сопровождаются притуплением перкуторного звука. Межмышечные гематомы перкуторно, как правило, неразличимы.

Аускультация дает возможность установить повреждение легкого и сердца. При пневмотораксе определяется ослабление или отсутствие дыхательных шумов на стороне поражения. При ушибе легкого отмечается ослабление или полное отсутствие дыхания над местом ушиба легких, изменение оттенка дыхания, появление хрипов, шума трения плевры. Выслушивание сердца позволяет выявить его повреждение по приглушению тонов, тахикардии, аритмии, появлению сердечных шумов. Выслушивание кишечных шумов в плевральной полости является признаком повреждения диафрагмы.

При подозрении на травму груди очень внимательно нужно относиться к сочетанию таких симптомов, как тахикардия, гипотония и аускультативные или перкуторные признаки пневмоторакса. В данном случае речь может идти о напряженном пневмотораксе и развитии плевропульмонального шока, не связанного с гиповолемией.

Травматическая асфиксия в первые часы и дни после травмы сопровождается развитием тяжелого состояния и острой дыхательной недостаточности. Клиника травматической асфиксии имеет характерные особенности. Кожа верхней части тела покрыта мелкоточечными кровоизлияниями, местами сливающимися. Особенно выражены субконъюнктивальные кровоизлияния (иногда склеры полностью закрыты гематомой). В местах плотного прилегания одежды (воротник рубашки, бюстгальтер и др.) кровоизлияния на коже отсутствуют, и здесь остаются белые пятна. В случаях, когда травматическая асфиксия сопровождается множественными переломами ребер и повреждениями легочной паренхимы, ушибом сердца и легких — течение травмы значительно отягощается.

Перелом ребер. Переломы подразделяют на единичные (1–2 ребра), множественные (более 3 ребер) и створчатые. В клинике отмечается выраженная боль в груди (наибольшая - в месте перелома), усиливающаяся при глубоком дыхании и кашле; отек мягких тканей в месте перелома; болезненность при пальпации в области перелома, нередко крепитация и деформация в виде "ступеньки"; поверхностное дыхание; отставание грудной клетки в акте дыхания на стороне поражения; симптом "прерванного вдоха" - прерывание попытки сделать глубокий вдох из-за боли; симптом осевых нагрузок - при поочередном сдавливании грудной клетки в сагиттальной и фронтальной плоскостях боль возникает в области перелома кости, а не в месте сдавления. При переломах 1-го и 2-го ребер осмотр и обследование должны быть направлены на исключение повреждений

крупных сосудов. При переломах ребер возможны травматизация паренхимы легкого сломанным ребром с развитием кровохарканья, подкожной эмфиземы, пневмоторакса, гемоторакса; повреждение межреберных сосудов, печени, селезенки с развитием гемоторакса, гемоперикарда, гемоперитонеума.

Патологическая подвижность грудной клетки (в том числе **флотирующий перелом ребер**). Патологическая подвижность грудной клетки возникает при множественных переломах 3-х и более смежных ребер, в результате чего сегмент грудной стенки движется отдельно от остальной части грудной клетки. Постановка диагноза патологической подвижности грудной клетки осуществляется клинически при наблюдении парадоксальных движений сегмента грудной клетки во время дыхания. Тем не менее, такое движение может быть трудно заметить в случае, если глубина вдоха ограничивается болевыми ощущениями. Парадоксальные движения не происходят при искусственной вентиляции легких. При пальпации в патологически подвижном сегменте часто можно обнаружить крепитацию. При флотирующих переломах клиническая картина и тяжесть состояния пациента определяется положением и размерами "реберной створки", а также амплитудой колебаний: чем больше и мобильнее "створка", тем тяжелее состояние пациента.

Перелом грудины. При переломе грудины отмечается боль в области грудины, из-за чего затруднено глубокое дыхание. В проекции перелома пальпируется припухлость и визуализируется деформация в виде "ступеньки". Также при пальпации определяется болезненность и крепитация.

Ушиб легких. Ведущими симптомами ушиба легких являются одышка, гипоксемия, гиперкапния, притупление перкуторного звука при перкуссии, ослабление дыхания при аускультации.

Ушиб сердца. У детей закрытая травма сердца, как правило, встречается в структуре политравмы. В связи с чем характерные жалобы отсутствуют в связи с общим тяжелым состоянием пациента. На основании физикального обследования травму сердца можно заподозрить при наличии ушибов и кровоподтеков на передней грудной стенке, передних переломов ребер и грудины, пульсовой аритмии. При аускультации сердца также нередко отмечается увеличение частоты сердечных сокращений, иногда шум трения перикарда, маятникообразный ритм или ритм галопа. Возможна артериальная гипотензия. Тяжелый ушиб сердца сопровождается тахикардией, аритмией, артериальной гипотензией. Легкие ушибы в течение первых нескольких часов после травмы ничем не проявляются. В клинической картине может быть потеря сознания в момент травмы, общее тяжелое состояние, нарушения гемодинамики – гипотония и снижение сердечного выброса по типу

инфаркта миокарда. По ЭКГ – признаки ишемии миокарда с депрессией сегмента ST, синусовая тахикардия, замедление внутрижелудочковой проводимости, расщепление Р-зубца. В биохимическом анализе крови может отмечаться повышение сердечных изоинзимов - тропонина I, креатинфосфокиназы МВ. Крайне редко у детей может возникнуть внезапная смерть – остановка сердца при ударе в грудь. Это связано с длительным периодом реполяризации и возникновением фибрилляций сердца

Тампонада сердца. Классическим проявлением тампонады сердца считают триаду Бека: гипотензия, приглушенные тоны сердца, вздутие шейных вен. Также проявлением тампонады является парадоксальный пульс (ослабление пульса во время вдоха).

Гемоторакс/пневмоторакс. Основные симптомы: боль в груди на стороне повреждения, затрудненное дыхание, при перкуссии коробочный перкуторный звук при пневмотораксе, притупление перкуторного звука при гемотораксе; ослабление или отсутствие дыхательных шумов при аускультации. При малом пневмотораксе/гемотораксе жалобы и физикальные симптомы могут отсутствовать. При большом пневмотораксе/гемотораксе отставание стороны повреждения в дыхание, либо выбухание грудной клетки на стороне повреждения. При напряженном пневмотораксе/ массивном гемотораксе – смещение границ сердечной тупости в здоровую сторону.

Свернувшийся гемоторакс. Симптомы свернувшегося гемоторакса неспецифичны и проявляются в виде боли в соответствующей стороне грудной клетки, лихорадки, тахикардии, одышки. Характерными физикальными симптомами являются притупление и ослабление дыхания с пораженной стороны грудной клетки.

Пневмомедиастинум. Основным симптомом является загрудинная боль. При объективном обследовании определяется подкожная эмфизема, обычно в яремном ямке с переходом на шею. При аускультации над областью сердца выслушивается хрустящий или щелкающий звук, совпадающими с сердечными сокращениями (симптом Хаммана).

Травма дыхательных путей (трахеи, бронхов). Повреждения трахеи и крупных бронхов проявляются дыхательной недостаточностью и почти всегда сопровождаются так называемым «газовым синдромом» - пневмомедиастинумом и подкожной эмфиземой на шее, развитием пневмоторакса с типичным отсутствием расправления легкого и сохранением существенной утечки воздуха после постановки плеврального дренажа.

Разрыв аорты. В клинической картине при разрывах аорты могут выявляться перелом 1-го ребра или грудины, параплегия, повышение АД на верхних конечностях и уменьшение пульса на нижних конечностях. На обзорной рентгенограмме грудной клетки определяется расширение тени средостения, потеря нормального контура грудной аорты,

апикальный гемоторакс, отклонение желудочного зонда. Из дополнительных методов необходимо использовать компьютерную томографию и аортографию. Повреждения подключичной артерии могут возникать при переломе 1-го ребра, ключицы, повреждениях плечевого сплетения. Пациенты с травматическим разрывом аорты обычно ощущают боль в груди. Симптомы включают слабый пульс, грубый систолический шум над прекардиальной областью или задним межлопаточным пространством, а также симптомы нарушения кровотока в нижних конечностях, в том числе снижение наполнения пульса или артериального давления в нижних конечностях по сравнению с верхними конечностями.

Травма диафрагмы. Травма диафрагмы, как правило, происходит в структуре политравмы и может быть не диагностирована в раннем посттравматическом периоде. Клиническая картина разрыва диафрагмы обусловлена двумя группами симптомов, связанными: а) с нарушением движения диафрагмы и компрессионным синдромом за счет органов брюшной полости, перемещенных в грудную клетку, б) перемещением органов брюшной полости. Основными симптомами является боль в животе с иррадиацией в плечо и аускультация кишечных шумов на уровне груди. Возможно наличие одного или нескольких следующих неспецифических симптомов: одышка, затрудненное дыхание, боль в груди, боль в области плечевого сустава, боль в эпигастрии, чувство сдавления в животе, тошнота и рвота, дисфагия и регургитация. Перкуторно возможно определить укорочение легочного звука на стороне повреждения, высокое стояние купола диафрагмы, смещение средостения в здоровую сторону; при аускультации грудной клетки — ослабление или исчезновение дыхательных шумов, выслушивание тонкокишечных перистальтических шумов. Клинические проявления зависят от размеров и локализации повреждения. Большинство диафрагмальных разрывов локализованы на левой заднелатеральной стороне из-за защитного эффекта печени. Мелкие разрывы и разрывы, локализующиеся в правом куполе диафрагмы, диагностируются довольно трудно и нередко выявляются спустя годы после травмы.

Травма пищевода. При травме грудного отдела пищевода возможно развитие подкожной эмфиземы на шее, пневмоторакса и/или пневмомедиастинума. У 75% пациентов диагноз устанавливается в сроки более суток от момента начала заболевания. Характерные жалобы при травме пищевода: боль за грудиной, гиперсаливация, осиплость или гнусавость голоса. При физикальном осмотре имеют значение состояние мягких тканей шеи и грудной стенки, наличие и распространенность подкожной эмфиземы. При оценке в динамике важными показателями являются температура тела, частота дыхания, сердечных сокращений. В зависимости от варианта повреждения пищевода клиническая картина по времени разворачивается от нескольких минут до суток. Ушиб стенки пищевода обычно не

имеет клинических проявлений. Но при нарушении целостности стенки пищевода в течение 1 суток начинают развиваться гнойные осложнения — флегмона шеи, медиастинит, эмпиема плевры, гнойный перикардит. Возможен прорыв медиастинальной плевры с развитием одно- или двустороннего пиопневмоторакса. По мере прогрессирования медиастинита состояние пострадавшего резко ухудшается, развивается синдром системной воспалительной реакции, сепсис, инфекционно-токсический шок, полиорганная недостаточность. Без адекватного лечения смерть пациента наступает на фоне прогрессирующего сепсиса.

Повреждение грудного лимфатического протока. Основным клиническом проявлением травмы грудного лимфатического протока является развитие хилоторакса. Как правило первично диагностируют гемоторакс и выполняют дренирование плевральной полости. В динамике по дренажу начинает выделяться молочно-белая жидкость (хилос). Диагноз подтверждают исследованием плеврального выпота. Если не распознать и не лечить это заболевание должным образом, оно может привести к серьезным нарушениям в работе дыхательной системы, проблемам с питанием и иммунитетом, что, в свою очередь, влияет на исход заболевания.

Травма тимуса. При разрывах тимуса возможно развитие гемомедиастинума с гемодинамическими нарушениями, что требует исключения повреждений крупных сосудов и тампонады сердца.

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

Лечебно-диагностический алгоритм при подозрении на травму груди у детей напрямую зависит от тяжести травмы, что в свою очередь определяет тяжесть состояния пострадавшего. При тяжелой травме, включая политравму, диагностические мероприятия проводят параллельно с реанимационными, направленными на поддержание жизненно важных функций организма [50, 51]. Основой диагностического алгоритма является определение стабильности пациента на основании состояния гемодинамики [50, 51]. Клиническая картина напряженного пневмоторакса при приеме пострадавшего является показанием к незамедлительному проведению пункции плевральной полости с последующим дренированием без дополнительных инструментальных исследований. Всем пациентам с тяжелой травмой выполняют eFAST. При диагностике пневмоторакса/гемоторакса незамедлительно выполняют торакоцентез с дренированием. При отрицательном результате eFAST «стабильному» пациенту выполняют СКТ («whole

body»). СКТ является золотым стандартом для диагностики повреждений при политравме у гемодинамически стабильных пациентов, обладает высокой специфичностью и чувствительностью для выявления всего комплекса возможных повреждений груди. Непосредственную угрозу жизни при закрытой травме груди представляют массивный гемоторакс, напряженный пневмоторакс, патологическая подвижность грудной клетки и тампонада сердца. Эти состояния требуют незамедлительного хирургического вмешательства.

Основным методом диагностики при изолированной нетяжелой (без нарушения жизненно важных функций организма) травме груди является рентгенография легких. При необходимости для уточнения характера повреждений выполняют СКТ. Рентгенография менее информативна для диагностики гемопневмоторакса, чем компьютерная томография и даже ультразвуковое исследование. По данным рентгенографии не всегда удается выявить малый пневмоторакс. Однако, нужно отметить, что не выявленный малый пневмоторакс по данным рентгенографии, но обнаруженный по данным СКТ, не влияет на тактику лечения. При выполнении рентгенографии в горизонтальном положении чувствительность метода для выявления пневмоторакса снижается.

Критерии установления диагноза:

1. анамнестические данные, указывающие на травму груди (механизм, время травмы и т. д.)
2. данные физикального обследования, характерные для ЗТГ (см. раздел 1.6)
3. данные лабораторного обследования
4. данные инструментального обследования

Рекомендуется всем пациентам, госпитализированных в стационар с подозрением на ЗТГ, выполнить последовательно пункты «критериев диагностики» с диагностической целью [3-10,50–54]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ЗТГ при обращении в приёмное отделение выполнить прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга/ врача-травматолога-ортопеда с целью исключения или подтверждения диагноза и определения показаний к госпитализации [1-10, 50–54]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Срок нахождения в приемном покое «стабильного пациента» с подозрением на ЗТГ с оценкой общего состояния как «средней тяжести» не должен превышать 2 часов*

Рекомендуется всем пациентам с ЗТГ, госпитализированным в хирургическое отделение выполнить прием (осмотр, консультация) повторный врача-детского хирурга/врача-травматолога-ортопеда не позднее 2-х часов после госпитализации с диагностической целью [2-10].

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. Важным моментом осмотра пациента в отделении является оценка тяжести состояния в динамике.*

2.1 Жалобы и анамнез

При ЗТГ жалобы напрямую зависят от тяжести травмы и состояния пострадавшего. При малом пневмотораксе/гемотораксе жалобы на момент осмотра могут отсутствовать, при сочетанных повреждениях – не быть манифестными, а при тяжелом состоянии пациента с нарушением сознания - не могут быть собраны.

При изолированной травме груди пациенты жалуются на боль в груди на стороне повреждения, затрудненное дыхание. Одышка и степень дыхательной недостаточности могут быть различными и зависят от тяжести травмы, степени пневмоторакса /гемоторакса и наличия смещения средостения.

Рекомендуется у всех пациентов (и/или родителей пациентов) выяснить жалобы, механизм травмы и время, прошедшее с момента ее получения, с диагностической целью [2-10, 50–56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Основными причинами травмы груди у детей являются ДТП и кататравма. При высокоэнергетическом механизме травмы необходимо исключать ЗТГ. Пострадавший предъявляет жалобы на боль в месте травмы, затруднение дыхания, кровохарканье, тахипноэ, тахикардию. Если больной с момента травмы и до приезда в стационар в сознании, на самостоятельном дыхании, можно предположить нетяжелую травму груди. Жалобы на затрудненное дыхание, нехватку воздуха, деформацию грудной клетки, должны насторожить и усилить внимание к области грудной клетки.*

2.2 Физикальное обследование

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ЗТГ при поступлении **оценить тяжесть состояния** (сознание, дыхание, кровообращение: термометрия общая, измерение частоты сердцебиения, измерение артериального давления на периферических артериях, измерение частоты дыхания) и наличие наружных повреждений для определения дальнейшей лечебной тактики [3-10, 50–56]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Первоначальное обследование пациента с травмой груди проводится в соответствии с расширенными протоколами жизнеобеспечения при травмах (ATLS), начиная с оценки безопасности дыхательных путей ребенка* [53,57].

Состояние дыхательных путей и шеи у детей должно быть тщательно обследовано, так как травмы грудной клетки могут привести к нарушению проходимости дыхательных путей. Следует осмотреть шею, чтобы исключить наличие подкожной эмфиземы и проверить наличие пульса на яремной вене. Далее, осмотр грудной стенки может выявить парадоксальное дыхание, асимметричное движение, типичное для пневмоторакса/гемоторакса, и/или очевидные признаки травмы (кровоподтеки, гематомы).

При травме груди общее состояния пациента может колебаться в широких пределах от незначительного нарушения (средней тяжести) до терминального и завит от объема пневмоторакса, выраженности дыхательной недостаточности, тяжести кровопотери, травматического шока, что определяет тяжесть травмы груди, тяжесть травмы в целом при сочетанных повреждениях. Симптомами тяжелого состояния являются нарушение сознания от возбуждения вплоть до комы, дыхательная недостаточность и нарушение сердечно-сосудистой деятельности. Специфичными для травмы груди являются симптомы дыхательной недостаточности (бледность или цианоз кожных покровов, тахипноэ или брадипное), набухание шейных вен, эмфизема мягких тканей в области груди и шеи, выбухание одной половины грудной клетки, парадоксальные дыхательные движения, наличие наружных травматических повреждений мягких тканей груди (ссадины, гематомы, раны). Обращают внимание на положение больного, на изменение формы грудной клетки, асимметрию, западение или, наоборот, выбухание межреберных промежутков, ребер, грудины, отставания при дыхании, флотацию грудной клетки.

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ЗТГ при осмотре проводить пальпацию, перкуссию и аускультацию грудной клетки в диагностических целях [3-10, 17–38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Пальпация грудной клетки определяет эмфизему мягких тканей, патологическую подвижность ребер, грудины, крепитацию отломков. Болезненность при пальпации, наличие костной ступеньки, наличие флотации ребер может говорить о тяжелом повреждении грудной стенки. При пальпации подкожной эмфиземы слышатся потрескивающие или похрустывающие звуки (хруст снега). Подкожная эмфизема может быть локализована в пределах небольшой зоны, или же распространяться на большую часть грудной клетки и/или на шейную зону. Причиной подкожной эмфиземы при ЗТГ является повреждение трахеобронхиального дерева, верхних дыхательных путей и или пищевода.*

Перкуссия дает возможность установить наличие воздуха и жидкости в плевральной полости, расширение и смещение средостения и сердечной тупости. Для пневмоторакса характерен коробчатый звук, при напряженном пневмотораксе - со смещением средостения в здоровую сторону. Большой гемоторакс проявляется тупым перкуторным звуком со смещением средостения в здоровую сторону. Средний и малый гемоторакс, экстраплевральные и межмышечные гематомы перкуторно неразличимы. Значительные ателектазы характеризуются притуплением легочного звука со смещением средостения в больную сторону. Для эмфиземы средостения характерен коробчатый звук и отсутствие сердечной тупости.

Аускультацию легких проводят над симметричными легочными полями. Аускультация дает возможность установить повреждение легкого по ослаблению или отсутствию дыхательных шумов, изменению их оттенка, появлению хрипов, шума трения плевры. Ослабление дыхания при аускультации – критерий пневмоторакса, гемоторакса, тяжелого ушиба легких. Выслушивание сердца позволяет выявить его повреждения по приглушению тонов, тахикардии, аритмии, появлению сердечных шумов. При попадании воздуха в средостение может прослушиваться характерный хруст, синхронный с сердцебиением (симптом Хаммена, или медиастинальный хруст). Симптом Хаммена предполагает наличие пневмомедиастинума и часто травм трахеобронхиального дерева или, реже, травм пищевода. Выслушивание кишечных шумов в плевральной полости является признаком повреждения диафрагмы.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Объем и режим мониторинга лабораторных показателей полностью зависят от тяжести травмы груди и тяжести травмы в целом при политравме. Во всех случаях должно быть выполнено стандартное лабораторное обследование. Пациентам, которым планируется выполнить хирургическое лечение, определяют группу крови и резус фактор

Рекомендуется выполнять общий (клинический) анализ крови всем пациентам с подозрением на ЗТГ в диагностических целях [3-9, 15, 16, 53–56]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Возможные изменения (анемия, тромбоцитопения, снижение гематокрита) имеют значение для оценки степени кровопотери, в том числе при наличии множественных и сочетанных повреждений.*

Рекомендуется выполнить общий (клинический) анализ мочи всем пациентам с подозрением на ЗТГ в диагностических целях [3-10, 15,16, 53–56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Анализ мочи позволяет выявить сочетанные повреждения и исключить патологию со стороны мочевыделительной системы.*

Рекомендуется выполнить исследование кислотно-основного состояния (КОС) и газов крови пациентам с ЗТГ при оценке общего состояния как «тяжелое» в диагностических целях [3-10, 15,16, 53–56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Снижение напряжения кислорода в крови с развитием нарушений кислотно-основного состояния является основным симптомом дыхательной недостаточности. Повышение уровня лактата является признаком развития шока. Выявленные признаки гиповолемии и развития метаболических нарушений и требуют незамедлительной коррекции. Снижение напряжения кислорода в артериальной крови до 50 мм рт. ст. при вдыхании пациентом атмосферного воздуха и до 100 мм. рт. ст. при ингаляции чистого кислорода является важным симптомом посттравматической дыхательной недостаточности. Гиперкапния при реберном клапане PaCO2 больше 50 мм рт. ст. позволяет признать реберный клапан функционально значимым.*

Рекомендуется пациентам с ЗТГ при оценке общего состояния как «тяжелое» выполнить анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня

общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотранферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня глюкозы) в диагностических целях [3-10, 15,16, 53–56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Позволяет оценить органную дисфункцию у пациентов с множественной и сочетанной травмой, а также развитие осложнений после перенесенной дыхательной недостаточности.*

Рекомендуется у всех пациентов с ЗТГ и оценкой общего состояния как «тяжелое» выполнить исследование уровня креатинфосфокиназы (КФК) МВ-фракции (определение активности креатинкиназы в крови), исследование уровня тропонинов I, T в крови в диагностических целях [4-10, 15, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Повышение тропонинов* I, T *при закрытой травме груди следует расценивать как признак ушиба сердца. Диагностическое значение имеет измерение активности МВ-фракции креатинфосфокиназы, которое трудно интерпретировать на фоне других повреждений. Повышенные значения тропонина Т и I обладают большей специфичностью в течение 48 часов после травмы, однако интерпретация этих показателей требует осторожности из-за их недостаточной чувствительности и прогностической значимости.*

Рекомендуется пациентам с ЗТГ при оценке общего состояния как «тяжелое» выполнить коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) в диагностических целях [3-10, 15,16, 53–56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Оценка уровня АЧТВ, фибриногена, МНО позволяет диагностировать развитие гипокоагуляции и ДВС-синдрома. Гипокоагуляция – патогномоничный симптом крайне тяжелого состояния при политравме.*

Рекомендуется пациентам с закрытой травмой груди, получающим лечение в условиях ОАР проводить микробиологический мониторинг (1 раз в 7 дней выполнять повторные исследования: микробиологическое (культуральное) исследование крови на

стерильность, микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы и определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам.) с целью коррекции антибактериальной терапии [4, 15, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Назначение корректной антибактериальной терапии неотделимо от полноценного микробиологического мониторинга, основная функция которого — оценка этиологических факторов возникновения инфекционно-воспалительных осложнений. Помимо этого реализация мониторинга позволяет решать и другие важные задачи: проводить адекватную антибактериальную терапию у пациентов; оценивать частоту колонизации пациентов и контаминации объектов внешней среды различными микроорганизмами, в том числе имеющими эпидемиологическое значение; выявлять штаммы, получившие приоритетное распространение в конкретной медицинской организации, оценивать микробный пейзаж учреждения в целом и его подразделений.*

Рекомендуется пациентам с закрытой травмой груди при получении экссудата из плевральной полости выполнить микробиологическое (культуральное) исследование плевральной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам с целью определения спектра патогенной флоры и назначения соответствующей антибиотикотерапии [4-8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Рекомендуется пациентам с подозрением на хилоторакс выполнить исследование физических свойств плевральной жидкости, биохимическое исследование плевральной жидкости для подтверждения травматического повреждения грудного лимфатического протока [30-32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Хилоторакс — это экссудат без запаха с преобладанием лимфоцитов. При микроскопии визуализируются хиломикроны. Также для хилоторакса характерно высокое содержание триглицеридов (>1,24 ммоль/л /110 мг/дл.) и низкий уровень холестерина (<5,18 ммоль/л /200мг/дл.). Соотношение холестерин/триглицериды - меньше 1.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Выбор и последовательность инструментальных методов исследования при приеме пострадавшего зависят от тяжести травмы и тяжести состояния пострадавшего.

Рекомендуется всех пациентов с ЗТГ делить на медицинские группы исходя из стабильности жизненно-важных функций и планировать диагностику согласно данному разделению [38, 39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии*: К первой группе (нестабильный пациент) относят пациентов в крайне тяжелом состоянии с нарушениями витальных функций. Пациента госпитализируют через шоковую палату. Основой диагностики является eFAST. При выявлении большого пневмоторакса/гемоторакса торакоцентез с дренированием плевральной полости должен быть выполнен незамедлительно, после чего принято решение о необходимости хирургического лечения по жизненным показаниям. Ко второй группе следует отнести пациентов в тяжелом состоянии, но без нарушения жизненно важных функций (стабильный пациент). Пациента госпитализируют через противошоковую палату. Основой диагностического алгоритма является СКТ. Обследование выполняют одновременно с проведением противошоковых мероприятий. К третьей группе относят пациентов в удовлетворительном/ средней тяжести состоянии. Все клинические и инструментальные исследования проводят в приемном отделении в порядке общей очереди.*

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ЗТГ и оценкой общего состояния как удовлетворительное/средней тяжести выполнить рентгенографию легких в 2-х проекциях (прямая, боковая) в течение 2-х часов с момента поступления с диагностической целью [1-7, 41–43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Рентгенография грудной клетки позволяет установить повреждения ребер, грудины, позвоночника, выявить пневмоторакс и гемоторакс, повреждения легкого, сердца и средостения. При рентгенографии следует оценить наличие, объем и характер пневмоторакса или гемоторакса; смещение органов средостения, расширение границ, сглаженность контуров сердца; контуры и уровень стояния диафрагмы; наличие костных повреждений (ребра, ключицы, лопатки, грудина, позвоночник); изменения в легочной ткани (ателектазы, гиповентиляция, инфильтрация);*

наличие эмфиземы средостения и мягких тканей; наличие и локализацию инородных тел. Не следует применять прицельную рентгенографию, а только прямой и боковой обзорные снимки с обязательным захватом обеих половин грудной клетки от диафрагмальных синусов до верхушек легких. Для диагностики повреждений легкого, экстраплевральных гематом, гемопневмоторакса необходимы снимки нормальной жесткости. Однако нормальные рентгенограммы не исключают наличие ушиба легких. Рентгенологические признаки ушиба легких могут становиться значимыми через 4–6 часов после травмы.

Повреждения костей лучше выявляются на снимках повышенной жесткости в косых проекциях. Рентгенография ребра (ребер) позволяет выявить локализацию переломов и положение отломков. Однако на первичных рентгенограммах может не выявляться до 50% переломов ребер. Поэтому первичный диагноз реберного клапана скорее опирается на клиническую картину парадоксальных движений участка грудной стенки и расстройств внешнего дыхания.

Важное место в рентгеновском обследовании пострадавших занимают контрастные исследования пищевода (рентгеноскопия пищевода с контрастированием, рентгенография пищевода с двойным контрастированием) при подозрении на травму средостения. При выполнении исследования необходимо подтвердить или исключить эмфизему околопищеводных тканей, а также возможные затеки контрастных средств за анатомические пределы пищевода. Рентгенологический метод обследования является основным, так как позволяет установить повреждение пищевода и связанных с ними осложнений. Первичное рентгенологическое исследование выполняется при малейшем подозрении на повреждение пищевода без специальной подготовки пациента. Если выявлены признаки эмфиземы или затека контрастного вещества, значит речь идет о разрыве пищевода.

На рентгенограммах только у 25% больных можно выявить признаки разрыва диафрагмы – такие, как поднятие и неотчетливость контуров диафрагмы, наличие газового пузыря желудка в плевральной полости, смещение желудочного зонда.

По информативности в оценке повреждений груди рентгенография уступает компьютерной томографии. Поэтому при оценке состояния пациента как тяжелое и высоэнергетическом механизме травмы рентгенография с первичной диагностикой целью должна применяться при невозможности выполнить СКТ.

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ЗТГ с оценкой общего состояния как «тяжелое» выполнить ~~УЗИ~~ eFAST **(**ультразвуковое исследование плевральной полости, ультразвуковое исследование легких, ультразвуковое исследование средостения) в течение 1 часа с момента поступления с диагностической целью [53-63].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *eFAST позволяет максимально быстро выявить наличие крови и воздуха в плевральной полости и может быть выполнен не только врачами ультразвуковой диагностики, но и другими специалистами травматологической бригады (врачи-хирурги, врачи-травматологи-ортопеды, врачи-анестезиологи-реаниматологи). При выявлении гемо- и/или пневмоторакса перед выполнением СКТ необходимо выполнить торакоцентез с дренированием плевральной полости. Достоинством УЗИ является возможность не только визуализировать жидкость или воздух, но и измерить объем жидкости. Использование УЗИ в режиме допплерографии дает чрезвычайно важную для хирургической тактики информацию о возможной закрытой травме сердца и магистральных сосудов средостения и корня легкого.*

Рекомендуется всем пациентам подозрением на ЗТГ и оценкой состояния как тяжелое выполнить СКТ груди (спиральная томография легких) в течение 1 часа с момента поступления с диагностической целью [2-10, 65–69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Компьютерная томография органов грудной полости является самым высокоинформативным методом диагностики повреждений груди. В течение нескольких минут визуализируются переломы ребер, грудины, ключицы, пневмоторакс, гемоторакс, ушиб легких, гематомы средостения, субплевральные гематомы, травматические буллы. Выполнение КТ-ангиографии грудной аорты дает возможность точно визуализировать место экстравазации контрастных средств, наличие травматических аневризм и надежно определить источник кровотечения. Противопоказанием (в том числе временным) к выполнению КТ является нестабильное состояние пострадавшего, требующее экстренных лечебных мероприятий. Стандартной укладкой является положение на спине. Исследование начинают с продольной томограммы во фронтальной плоскости, далее выполняются поперечные срезы с уровня основания черепа до уровня диафрагмы.*

КТ органов грудной полости позволяет получить исчерпывающую информацию о наличии переломов и повреждении органов груди, в том числе о наличии так называемого симптома "острого осколка" - выстоянии острых отломков ребер в просвет плевральной полости с угрозой повреждения легких. Следует помнить, что в ряде случаев формирование реберного клапана при множественных двойных переломах ребер может происходить не сразу после травмы, а через 1–3 сут. и даже позже. При СКТ с ангиоконтрастированием — диагностируются разрывы

миокарда и перикарда (с формированием грыжи/вывиха сердца), гидро- и пневмоперикард, поражение коронарных артерий и клапанов сердца.

Рекомендуется всем пациентам с оценкой общего состояния как «тяжелое, стабильное» при политравме и высокоэнергетическом механизме травмы (ДТП, кататравма, минно-взрывные ранения) выполнить СКТ в режиме «whole body» (пяти анатомических областей тела: голова, шея, грудь, живот, таз) [53-55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *СКТ выполняют при оценке состояния пострадавшего как «стабильный» после проведения УЗИ (eFAST). При выявлении гемопневмоторакса по данным eFAST компьютерную томографию выполняют после дренирования плевральной полости. Нестабильное состояние пациента, обусловленное продолженным внутренним или наружным кровотечением, либо нарастающей дыхательной недостаточностью или развитием дислокационного синдрома при ТЧМТ являются основанием для отсрочки проведения СКТ на период после выполнения экстренных (противошоковых) оперативных вмешательств по жизненным показаниям и стабилизации ЖВФ пациента. При СКТ необходимо оценивать структуру повреждений груди и всех сочетанных повреждений. Особое внимание при оценке травмы груди следует обращать на состояние диафрагмы, разрыв которой часто пропускают. Наличие жизнеугрожающих состояний (интенсивное кровотечение, дыхательная недостаточность и иные), является основанием для отсрочки данного исследования на период после проведения экстренных оперативных вмешательств и стабилизации показателей центральной гемодинамики.*

Рекомендуется выполнить диагностическую пункцию плевральной полости пациентам с клинической картиной напряженного пневмоторакса с угрозой развития плевропульмонального шока незамедлительно (в течение 30 мин) до проведения каких-либо инструментальных исследований [53-60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств5)

Комментарии: *Плевральную пункцию выполняют в 5–6 межреберье по средней подмышечной линии (безопасный треугольник). При получении воздуха/крови выполняют дренирование плевральной полости. Для предотвращения ятрогенных осложнений целесообразно выполнять торакоцентез одновременно с УЗИ (eFAST)*

Рекомендуется выполнить контрольную **рентгенографию легких** в течение 1 часа после торакоцентеза для определения динамики расправления легкого [2-10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Рекомендуется всем пациентам с ЗТГ выполнить регистрацию электрокардиограммы в диагностических целях [2-10, 56–59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *ЭКГ-исследование весьма информативно при ушибах сердца, любое нарушение ритма и проводимости, очаговые изменения следует трактовать в пользу ушиба сердца. Выявляются неспецифические изменения в виде подъема/депрессии сегмента ST, появление патологического зубца Q и патологических волн зубца Т, различных аритмий (синусовой тахикардии, брадикардии, желудочковой экстрасистолии, фибрилляций и трепетаний предсердий, преходящих нарушений внутрижелудочковой проводимости, блокад ножек пучка Гиса или их ветвей, различных нарушения AV-проводимости, включая преходящую полную AV-блокаду сердца). Достоверность и специфичность составляют 82% и 68%, соответственно.*

Рекомендуется пациентам с подозрением на травму сердца выполнить эхокардиографию (ЭхоКГ) с диагностической целью [2-10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: ЭхоКГ *дает возможность оценить количество жидкости в перикарде и его толщину, состояние клапанного аппарата и производительность работы сердца. Может определяться перикардиальный выпот, снижение сократительной способности миокарда (дискинезии предсердий и желудочков) и сердечного выброса. Чаще снижается фракция выброса правого желудочка. Могут определяться внутристеночные гематомы в желудочках, разрывы папиллярных мышц и хорд, клапанные повреждения и дисфункции, а также тромбы в камерах сердца. Информативность исследований ограничена переломами ребер, гематомами и отеком грудной стенки, а также тяжестью состояния пациента и квалификацией оператора.*

Рекомендуется пациентам с подозрение на травму трахеи, бронхов и/или обтурацию дыхательных путей кровью, мокротой, пищевыми массами, инородным телом выполнить бронхоскопию в экстренном порядке (до 3-х часов с момента поступления) с целью диагностики и устранения причин респираторных нарушений [2-10, 21–24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *эндоскопические методы занимают важное место в диагностике повреждений органов грудной клетки. Следует помнить, что обязательным условием для проведения эндоскопического исследования является эффективная декомпрессия плевральной полости при пневмотораксе или средостения при медиастинальной эмфиземе. Бронхоскопия является объективным методом диагностики повреждений легкого и дыхательных путей, установления причин обтурационных ателектазов легких и их устранения. Показаниями к бронхоскопии при травме являются: подозрение на повреждение трахеи, бронхов и легкого; легочное кровотечение любой степени тяжести; ателектаз или гиповентиляция легкого; обтурация дыхательных путей кровью, мокротой, пищевыми массами; необходимость санации трахеобронхиального дерева; трудная интубация. Бронхоскопия позволяет выявить повреждения трахеи и бронхов, легочное кровотечение, признаки ушиба легких, аспирацию крови или желудочного содержимого. Вместе с тем при диагностической бронхоскопии возможно осуществление ряда лечебных мероприятий: санация трахеобронхиального дерева, эндобронхиальное введение лекарственных препаратов при бронхоскопии. Восстановление проходимости дыхательных путей и вовремя начатое лечение снижают риск развития легочных осложнений. В связи с этим важно, что бронхоальвеолярный лаваж у пациентов с тяжелой сочетанной травмой помогает эффективно удалить патологическое содержимое (кровь и аспирационное содержимое) из дыхательных путей и дает возможность осуществить забор жидкости для лабораторных исследований.*

Рекомендуется пациентам с подозрением на травму пищевода выполнить эзофагоскопию в диагностических целях в экстренном порядке (до 3-х часов с момента поступления) [2-10, 35–40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Эзофагоскопия позволяет диагностировать ранения и травматические разрывы пищевода, а также выявить косвенные признаки повреждения других органов средостения. Следует отметить, что при наличии эмфиземы средостения и мягких тканей при отсутствии рентгенологических данных о пневмотораксе абсолютно необходимыми исследованиями является эзофагоскопия для исключения разрыва пищевода.*

Рекомендуется пациентам с закрытой травмой груди в раннем посттравматическом периоде при наличии показаний (свернувшийся гемоторакс, фиброторакс, инородное тело плевральной полости, некупируемый пневмоторакс) и стабильной гемодинамике проведение диагностической видеоторакоскопии с диагностической целью [2-10, 74-76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Торакоскопия позволяет диагностировать свернувшийся гемоторакс, гемоперикард, гематому средостения, рану легкого, перикарда, диафрагмы, установить источник кровотечения, выявить инородные тела плевры, легкого, средостения. Показаниями для видеоторакоскопии являются: 1. стойкий, некупируемый в течение 3-х суток после травмы, и рецидивирующий пневмоторакс; 2. свернувшийся гемоторакс давностью до 2 недель.; 3. инородные тела плевральной полости, легкого, средостения. Нестабильное состояние пациента является противопоказанием к проведению торакоскопии. Целесообразность выполнение торакоскопии по неотложным показаниям (при продолженном внутриплевральном кровотечении, напряженном пневмотораксе) у детей крайне сомнительна, поскольку даже при относительно стабильной гемодинамике при поступлении пациента риск развития гемодинамических нарушений крайне высок. В этой ситуации при неэффективности консервативных мероприятий показана торакотомия.*

2.5 Иные диагностические исследования

При травме груди всем пациентам рекомендуются консультации специалистов и дополнительные инструментальные исследования по назначению специалистов для исключения сочетанных и множественных повреждений.

Рекомендуется пациентам с подозрением на ПСМТ консультация врачом-нейрохирургом с диагностической целью [2-10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Рекомендуется пациентам с подозрением на ушиб сердца консультация врачом-педиатром с диагностической целью [2-10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Рекомендуется пациентам с оценкой состояния как «тяжелое» проводить мониторинг жизненно важных функций (ЧД, ЧСС, АД) с целью их контроля [15, 16, 53–60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Всем пациентам с тяжелой травмой груди и политравмой на этапе стационарного лечения необходимо проводить многопараметрический мониторинг*

в условиях ОАР, включая неинвазивное и инвазивное измерение АД, ЧСС, ЧД, пульсоксиметрию, ЭКГ, УЗИ поврежденных областей, УЗДГ магистральных сосудов.

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

Лечение пациентов с закрытой травмой груди подчиняется следующим принципам независимо от выбранной тактики:

- Восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей
- Устранение боли
- Остановка кровотечения и восполнение кровопотери
- Адекватное дренирование плевральной полости
- Герметизация и стабилизация грудной стенки
- Мероприятия, направленные на скорейшее расправление легкого
- Инфузионная, антимикробная и симптоматическая терапия

Неадекватное восстановление проходимости дыхательных путей, и как вследствие этого нарушение вентиляции легких, являются одной из основных предотвращаемых причин смерти в результате травмы. Приблизительно 90% тупых травм груди у детей могут лечиться консервативно или путем дренирования плевральной полости. Показаниями к хирургическому лечению являются:

Продолженное внутригрудное кровотечение (20–30% ОЦК ребенка /1000–1500 мл у подростка при установке плеврального дренажа; 2-3 мл/кг в час /200-300 мл в час у подростка в течение более 4 часов)

Повреждения трахеи и бронхов

Повреждение пищевода

Повреждение диафрагмы

Повреждение крупных сосудов грудной полости

Свернувшийся гемоторакс

Рекомендуется у всех пациентов с ЗТГ оценить проходимость дыхательных путей и при необходимость восстановить ее с целью предотвращения асфиксии [15, 16, 56-60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Первоначальная оценка ребенка с травмой в соответствии с ATLS начинается с оценки проходимости дыхательных путей ребенка. Восстановление проходимости дыхательных путей должно сочетаться с противошоковыми мероприятиями, а также лечением сопутствующих повреждений грудной клетки.*

3.1 Консервативное лечение

Поверхностные травмы груди

Рекомендуется пациентам с поверхностными травмами груди проводить консервативное лечение [2-9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *При травмах мягких тканей области ключицы лопатки области плечевого сустава и плеча верхнюю конечность подвешивают на косыночной повязке при согнутом под углом 90–100° предплечье, обеспечивают адекватное обезболивание. Лечение ушибов заключается в создании покоя поврежденной части тела, назначении холода в течение первых суток для предупреждения кровоизлияний и отека. Обширные гематомы ведут консервативно при постоянном ультразвуковом мониторинге (не реже чем 1 раз в неделю). При переходе гематомы в жидкую фазу возможна пункция толстой иглой, удаление содержимого под контролем УЗИ (пункция мягких тканей под контролем ультразвукового исследования), наложение давящей повязки.*

Переломы ребер и грудины

Рекомендуется пациентам с переломом ребер и грудины проводить консервативное лечение **[2**-10, 17–20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Консервативное лечение – основной метод лечения переломов ребер и грудины у детей заключается в обезболивании и исключении физической активности. Эффективное обезболивание крайне важно при переломах ребер. Контроль боли может быть достигнут с помощью нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов. При множественных переломах ребер в комплексной интенсивной терапии могут быть использованы опиоды, а также грудная эпидуральная блокада.*

При множественных переломах рёбер, сопровождающихся парадоксальным дыханием и явлениями тяжёлой дыхательной недостаточности, показан перевод больного на ИВЛ. При такой вентиляции отломки рёбер пассивно движутся на «воздушной

подушке» лёгкого, благодаря чему создаются условия, исключающие необходимость в различных способах фиксации нестабильной грудной клетки.

При изолированных повреждениях прогноз благоприятный. Перелом грудины полностью срастается примерно за 6 недель. Сращение ребер происходит через 3–4 недели.

Ушиб легких

Рекомендуется пациентам с диагностированным ушибом легких проводить консервативное лечение [2-10, 46, 73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Некоторые пациенты с ушибом легких с нарушением газообмена нуждаются в ИВЛ. Ушибы легких могут осложняться развитием РДС, деструктивной пневмонии с формированием пневмоторакса, пиоторакса, булл и абсцессов легкого, что может потребовать хирургического лечения. Ушибы легких могут разрешаться без осложнений. Консервативное лечение при ушибах легких включает оксигенотерапию, антибактериальные препараты системного действия и интенсивную терапию, направленную на нормализацию показателей гомеостаза, ЛФК, физиолечение. В большинстве наблюдений ушиб легких рассасывается через 7–10 дней.*

Ушиб сердца

Рекомендуется пациентам с диагностированным ушибом сердца проводить консервативное лечение **[**1-9]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Ушибы сердца лечат подобно инфаркту миокарды. Поскольку ушибы сердца у детей патогномоничны для тяжелой травмы в структуре политравмы дети получают комплексную интенсивную терапию в условиях ОАР на фоне многопараметрического мониторинга.*

Пневмоторакс и гемоторакс

Лечение травматического пневмоторакса/гемоторакса при ЗТГ заключается в удалении свободного воздуха/крови из плевральной полости, расправлении легкого, восстановления синтопии органов грудной полости. Если объем воздуха/крови в плевральной полости небольшой, а поступление воздуха/крови в плевральную полость прекратилось, то купирование пневмоторакса/гемоторакса может быть самостоятельным. Также важно учитывать характер и параметры вентиляции легких: сохранено ли самостоятельное дыхание или ребенок находится на ИВЛ. Поэтому подход к

хирургическому лечению травматического пневмоторакса/гемоторакса должен быть дифференцированным. На тактику лечения травматического пневмоторакса/гемоторакса влияют несколько факторов:

1. Объем пневмоторакса/ гемоторакса (малый, средний, большой, напряжённый/ масссивный).

2. Наличие симптомов (явления ДН, изменение газового состава крови).

3. Характер дыхание (самостоятельное или ИВЛ).

4. Эффект от дренирования плевральной полости (расправление легкого, продувание по дренажу, поступление крови по дренажу).

Для эффективного лечения травматического пневмоторакса/гемоторакса очень важен инструментальный контроль (УЗИ легких, плевральных полостей, средостения, рентгенография легких, СКТ легких), так как клинические данные (аускультация, перкуссия) субъективны, и по их данным невозможно достоверно определить динамику. Также для контроля не подходят и лабораторные показатели, так как у детей даже при большом пневмотораксе газовый состав крови не претерпевает значимых изменений. Среди хирургических манипуляций, используемых для лечения травматического пневмоторакса/гемоторакса, наиболее часто применяют плевральную пункция и дренирование плевральной полости. Необходимость в торакотомии возникает крайне редко и является казуистикой при разрыве/отрыве главного или долевых бронхов и как правило сочетается с гемотораксом. Выполнение торакоскопии в экстренном порядке нецелесообразно.

Рекомендуется пациентам при диагностике малого пневмоторакса/гемоторакса без клинических проявлений проводить консервативное лечение и динамическое наблюдение [1-9, 53-55]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Рекомендуется пациентам при диагностике малого пневмоторакса/гемоторакса без клинических проявлений выполнить рентгенографию легких в прямой проекции стоя через 6 часов после поступления, либо при появлении клинических проявлений

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *При малом пневмотораксе, независимо от характера дыхания (самостоятельное/ИВЛ) хирургическое лечение не показано. Для контроля рекомендуется выполнить рентгенографию легких или ультразвуковое исследование легких и плевральных*

полостей через 6 часов после установления диагноза «малый пневмоторакс». Если по данным контрольной рентгенографии у ребенка отмечено нарастание объема пневмоторакса до среднего или большого, то показано дренирование плевральной полости

Травма пищевода

Рекомендуется пациентам с непроникающим повреждением пищевода проводить консервативное лечение **[**1-10, 35-40]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Консервативное лечение (исключение питания через рот, антибактериальные препараты системного действия, инфузионная терапия) проводят при непроникающих повреждениях пищевода и отсутствии гнойного процесса в клетчатке шеи и средостения. В среднем консервативное лечение непроникающих повреждений пищевода продолжается 4–6 сут. Отсутствие эффекта от проводимой терапии, тем более прогрессирование воспалительных изменений является показанием к оперативному лечению. Для обеспечения адекватного трофического статуса, возможно проведение парентерального питания или же установка гастростомы для проведения энтерального кормления. Показание к переходу к кормлению через рот будет служить отсутствие изменений пищевода при проведении ЭГДС.*

3.2 Хирургическое лечение

Переломы ребер

Рекомендуется пациентам с множественными флотирующими переломами ребер с нарушением каркасности грудной клетки выполнить хирургическое лечение с целью устранения респираторных нарушений **[**2-10, 17-20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Флотирующие переломы у детей встречаются крайне редко и единого мнения о их лечении нет. Необходимость в хирургическом лечении переломов ребер у детей возникает крайне редко. По данным литературы показана ИВЛ и эффективное обезболивание. Хирургическое лечение применяется при множественных (более 3-х ребер со смещением отломков) и флотирующих переломах, т. е. когда нарушается целостность каркаса. Оперативное лечение флотирующих переломов ребер подразделяется на экстра/интраплевральный остеосинтез. Метод экстраплеврального остеосинтеза заключается в том, что через проколы или разрезы подвижные костные отломки фиксируются к шине, которая в свою очередь фиксируется к относительно стабильным частям костного скелета. При одновременном повреждении ребер и грудины вначале*

производят остеосинтез грудины, а затем рёбер. Таким образом удается устранить нестабильность каркаса грудной стенки, её деформацию, а также восстановить объем плевральной полости. Внутриплевральный остеосинтез производится пострадавшим, у которых наряду с флотирующими переломами имеются повреждения внутригрудных органов. Торакотомия заканчивается наложением спиц, пластин на участки флотирования рёбер или грудины. Внутриплевральный остеосинтез также используют в отсроченном порядке при значимой деформации грудной клетки.

Хирургическое лечение при переломах грудины проводят при смещении отломков более чем на толщину кости. Как правило, проводится открытая фиксация фрагментов с использованием спиц, проволоки или винтов.

Пневмоторакс и гемоторакс

Рекомендуется пациентам со средним/ большим/ массивном пневмотораксом /гемотораксом выполнить торакоцентез с целью устранения респираторных нарушений [2-10, 46, 53-55, 77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Целесообразно использовать единую точку для пункции/дренирования плевральной полости, независимо от того, что необходимо эвакуировать из плевральной полости: кровь, жидкость или воздух. Одинаково эффективно дренируется и воздух, и жидкость по дренажу, установленному в области «безопасного треугольника». «Безопасный треугольник» — это область, ограниченная спереди латеральным краем большой грудной мышцы, сзади передним краем широчайшей мышцы спины, а снизу горизонтальной линией на уровне сосков. Для еще большей простоты оптимальная точка для торакоцентез — 5,6 межреберье по средней подмышечной линии. Эта область называется безопасной, так как в этом месте самый тонкий слой мускулатуры на грудной стенке, соответственно торакоцентез здесь наименее травматичен.*

При среднем пневмотораксе/гемотораксе хирургическая тактика зависит от типа дыхания. Если ребенок дышит самостоятельно, то можно ограничиться пункцией плевральной полости. Однако, если по данным контрольного исследования пневмоторакс сохраняется или нарастает необходимо выполнить установку плеврального дренажа. При диагностике среднего пневмоторакса у пациента на ИВЛ рекомендуется сразу выполнять дренирование плевральной полости.

Рекомендуется у пациентов с пневмо/гемотораксом после выполнения торакоцентез проводить пассивное дренирование по Бюлау с целью устранения респираторных нарушений [2-10, 46, 53-55, 77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *После установки плеврального дренажа необходимо наладить пассивное дренирование по Бюлау. Дальнейшая тактика лечения травматического пневмоторакса/гемоторакса зависит от результата дренирования (степени расправления легкого) и отсутствия или наличия признаков продолженного поступления воздуха/крови в плевральную полость. Ранняя эвакуация крови из плевральной полости является основным средством профилактики возникновения фиброторакса и эмпиемы плевры, а также создания оптимальных условий для дренирования плевральной полости и расправления легкого.*

Если на фоне пассивного дренирования плевральной полости по данным контрольных исследований (рентгенография, УЗИ) отмечено полное расправление легкого, либо объем воздуха/крови в плевральной полости незначительный и отсутствуют признаки дыхательной недостаточности, то лечение можно считать эффективным, дополнительных манипуляций не требуется.

Рекомендуется пациентам с пневмотораксом при сохранении продувания и значительного объема воздуха в плевральной полости по данным рентгенографии легких проводить активное дренирование плевральной полости с минимальным отрицательным давлением (5–10 мм рт. ст.) с целью устранения респираторных нарушений [2-10, 21-24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Показателем эффективного лечения являются отсутствие дыхательной недостаточности, прекращение продувания и расправление легкого по данным контрольной рентгенографии.*

Рекомендуется пациентам с пневмотораксом при сохранении продувания и отсутствии расправления легкого по данным рентгенографии легких при оценке состояния как стабильное выполнение ЛТБС с селективной бронхоблокацией с целью устранения респираторных нарушений [2-10, 21–24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Если в течение 48 часов активного дренирования у пациента, находящегося в состоянии клинико-лабораторной субкомпенсации, сохраняется*

продувание воздуха, легкое остается коллабировано более чем на 1/3, это указывает на повреждение крупного бронха. В таком случае показана ЛТБС с селективной бронхоблокацией.

Рекомендуется пациентам с пневмотораксом при сохранении постоянного продувания и большого/напряженного пневмоторакса по данным рентгенографии легких выполнить **торакотомию** с целью устранения респираторных нарушений **[**2-10, 53-55, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *При нестабильном состоянии пациента показана торакотомия. Выполняют стандартную передне-боковую торакотомию в 5 межреберье. Торакоскопическая операция может быть выполнена только при «стабильном» состоянии пациента в условиях специализированного стационара, как правило, в отсроченном порядке*

Рекомендуется пациентам с большим/массивном гемотораксом при диагностике продолженного кровотечения выполнить торакотомию с целью остановки кровотечения и устранения респираторных нарушений [2-10, 53–55, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Выполняют стандартную передне-боковую торакотомию в 5 межреберье.*

Рекомендуется пациентам с пневмотораксом при отсутствии продувания воздуха более 24 часа и расправлении легкого по данным рентгенографии легких удалить плевральный дренаж **[**2-10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Прекращение продувания по дренажу является показанием к решению вопроса об его удалении*.

Рекомендуется пациентам с гемотораксом при сохраняющемся свернувшемся гемотораксе на фоне дренирования плевральной полости выполнить лечебно-диагностическую **торакоскопию** для ликвидации свернувшегося гемоторакса **[**2,3, 74-77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Целями хирургического вмешательства по поводу свернувшегося гемоторакса являются эвакуация крови и сгустков и освобождение участков припаянного легкого. Торакоскопия, выполненная в первые 3–7 сут. после травмы позволяет успешно*

эвакуировать сгусток, уменьшает частоту осложнений, в том числе эмпиемы плевры, и сокращает продолжительность госпитализации пациента.

Травма аорты и крупных сосудов

Рекомендуется пациентам с диагностированным повреждением грудной аорты выполнить хирургическое лечение [2-10, 25-28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *Выполняют торакотомию, временное пережатие проксимального отдела аорты со швом аорты. После операции у 5–17% больных может возникать параплегия (встречаемость осложнения увеличивается по мере увеличения длительности пережатия аорты). В обзоре 468 детей с повреждением аорты 72% были в грудной аорте, и были предприняты множественные оперативные подходы, включая наложение швов (24%), синтетический графт (21%), трансплантат (10%) и эндоваскулярное стент (4%). 61 Выживаемость в этом исследовании составила 65%. По мере развития эндоваскулярных технологий эндоваскулярное стентирование стали успешно использовать и у детей.*

Травма диафрагмы

Рекомендуется пациентам с травматическим разрывом диафрагмы выполнить хирургическое лечение 2-10 29 31]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *установленный диагноз разрыва диафрагмы должен считаться основанием для выполнения неотложной операции в связи с дыхательной недостаточностью за счет компрессии лёгкого переместившимися в плевральную полость органами брюшной полости, также в связи с опасностью ущемления и некроза этих органов брюшной полости. Целью операции является устранение компрессионного синдрома (возвращение органов брюшной полости в их естественные анатомические условия) и ликвидация дефекта диафрагмы. Хирургическая тактика и выбор доступа зависит, главным образом, от доминирующего повреждения органов груди или живота. только оперативное, ушивание разрыва диафрагмы может быть осуществлено при лапаротомии, торакоскопии или торакотомии. В большинстве случаев выполняют лапаротомию с предварительным дренированием плевральной полости. При подтвержденном диагнозе повреждения диафрагмы у пациентов в стабильном состоянии, а также при наличии у хирурга достаточного опыта, можно рассмотреть возможность*

видеоассистированной торакоскопии. Однако даже в этом случае закрытие повреждения, локализующегося на перикардиальном уровне, весьма проблематично

Травма пищевода

Рекомендуется пациентам с травмой пищевода, у которых при рентгенологическом обследовании (рентгеноскопии пищевода с контрастированием, рентгенографии пищевода с двойным контрастированием, спиральной компьютерной томографии пищевода с контрастированием) выявлено затекание контрастного средства в область средостения выполнить хирургическое лечение 35-40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Торакотомию используют как оперативный доступ у пациентов при необходимости как ушивания разрывов грудного отдела пищевода, так и для его резекции в случае его тотального поражения. Лапаротомию как оперативный доступ используют у пациентов при разрывах нижнегрудного и абдоминального отделов пищевода для ушивания дефектов пищевода и дренирования средостения. Фундопликацию выполняют пациентам с разрывами нижнегрудного отдела пищевода. Эндоскопическое лечение травматических повреждений пищевода (клипирование дефектов стенки пищевода и его стентирование) возможно только при малых размерах дефекта при наличии соответствующего опыта хирурга.

Хилоторакс

Рекомендуется пациентам с хилотораксом выполнить дренирование плевральной полости с целью предотвращения и устранения респираторных нарушений 2-10 32 34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Травматический хилоторакс обычно разрешается через 2–3 нед. после травмы. Плевральную полость дренируют и назначают лечебное питание с исключением длинноцепочечных триглицеридов [32]. При неэффективности выполняют тороскопию/торокотомию с перевязкой грудного протока.*

3.3 Иное лечение

Рекомендуется всем пациентам с закрытой травмой груди назначение адекватной анальгезии с целью купирования боли и шоковых реакций [15,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: первым и основным направлением лечения в стационаре должно быть обезболивание, так как оно позволяет поддерживать адекватную вентиляцию, эффективный кашель и заниматься дыхательными упражнениями. В качестве мероприятия быстрой помощи предпочтение следует отдать широко распространенному внутривенному введению нестероидных противовоспалительных препаратов. Для обезболивания используют опиоидные анальгетики (Морфин**, Тримеперидин**, Трамадол**), Метамизол натрия (АТХ:N02B), Парацетамол** (АТХ: N02BE), нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (АТХ М01А) (Ибупрофен** и др.), эпидуральную анальгезию [15, 16, 78] (табл.1). В большинстве рандомизированных контролируемых испытаний показаны преимущества эпидуральной анестезии в купировании боли, в снижении частоты нозокомиальной пневмонии, в уменьшении длительности пребывания в ОРИТ и в стационаре в целом и длительности ИВЛ.

Таблица 1 – Лекарственные препараты для обезболивания

Анальгетик	Метод введения	Доза	Возраст
Морфин**	в/м, в/в, подкожно	0,05–0,2 мг/кг в/м или подкожно через 4–6 ч. не более 15 мг/сут. 0,05–0,1мг/кг в/в через 4–6 ч.	Все возрастные группы
Тримеперидин**	в/м, в/в, подкожно	3–10 мг через 4–6 ч.	Старше 2 лет
Трамадол**	в/м, в/в, подкожно	Дети 1–12 лет; 1–2 мг/кг через 4–6 ч., суточная доза не более 8 мг/кг Дети старше 12 лет: 50–100 мг через 6часов, не более 400 мг в сутки	Старше 1 года
Парацетамол**	в/в, внутрь, ректально (свечи)	**Суппозитории**: детям старше 1 месяца 10–15 мг/кг 1–4 раза в сутки **Таблетки для детей старше 12 лет**: 500 мг – 1 г (1–2 таблетки) до 4 раз в сутки, если необходимо **Детям старше 6 лет**: Дозу рассчитывают, исходя из массы тела ребенка: максимальная разовая доза – 15 мг/кг массы тела (1/2 таблетки – 1 таблетка) 4 раза в сутки, максимальная суточная доза – 60 мг/кг массы тела (4 таблетки).	

		В/в инфузия: детям старше 1 месяца ≤ 10 кг: 7,5 мг/кг, т. е. 0,75 мл/кг до 4-х раз в сутки через 4 часа, максимальная суточная доза - не более 30 мг/кг > 10 кг - ≤ 33 кг: 15 мг/кг, т.е. 1,5 мл/кг до 4-х раз в сутки через 4 часа; суточная доза ≤ 60 мг/кг, но не более 2 г > 33 кг - ≤ 50 кг: 15 мг/кг, т.е. 1,5 мл/кг до 4-х раз в сутки 4 часа; суточная доза ≤ 60 мг/кг, но не более 3 г > 50 кг 1 г, т. е. 1 бутылка/контейнер (100 мл) до 4-х раз в сутки через 4 часа, не более 4 г в сут.
Метамизол Натрия	в/м, в/в	Дети 3–11 месяцев (5–8 кг): 0,1–0,2 мл (50–100 мг). Только внутримышечно Дети 1–3 года (около 9–15 кг): 0,2–0,5 мл (100–250 мг) Дети 4–6 лет (около 16–23 кг): 0,3–0,8 мл (150–400 мг) Дети 7–9 лет (около 24–30 кг): 0,4–1,0 мл (200–500 мг) Дети 10–12 лет (около 31–45 кг) 0,5–1,0 мл (250–500 мг) Дети 13–14 лет (около 46–53 кг) 0,8–1,8 мл (400–900 мг)
Ибупрофен**	внутрь	**Суспензия для детей от 3-х месяцев до 12 лет**: Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг/кг массы тела ребенка с интервалами между приемами препарата 6–8 часов. Дети в возрасте 3–6 месяцев (вес ребенка от 5 до 7,6 кг): по 2,5 мл (50 мг) до 3 раз в течение 24 часов, не более 7,5 мл (150 мг) в сутки. Дети в возрасте 6–12 месяцев (вес ребенка 7,7 - 9 кг): по 2,5 мл (50 мг) до 3-4 раз в течение 24 часов, не более 10 мл (200 мг) в сутки. Дети в возрасте 1–3 года (вес ребенка 10 - 16 кг): по 5,0 мл (100 мг) до 3 раз в течение 24 часов, не более 15 мл (300 мг) в сутки.

		Дети в возрасте 4-6 лет (вес ребенка 17–20 кг): по 7,5 мл (150 мг) до 3 раз в течение 24 часов, не более 22,5 мл (450 мг) в сутки. Дети в возрасте 7-9 лет (вес ребенка 21 - 30 кг): по 10 мл (200 мг) до 3 раз в течение 24 часов, не более 30 мл (600 мг) в сутки. Дети в возрасте 10-12 лет (вес ребенка 31–40 кг): по 15 мл (300 мг) до 3 раз в течение 24 часов, не более 45 мл (900 мг) в сутки. **Таблетки для детей от 6 лет.** Дети старше 12 лет внутрь по 200 мг (по 1 таблетке) до 3–4 раз в сутки. Дети от 6 до 12 лет. По 200 мг (по 1 таблетке) до 3–4 раз в день. Максимальная суточная доза для детей в возрасте от 6 до 9 лет (20-30 кг) – 600 мг (3 таблетки), от 10 до 12 лет (31-40 кг) – 800 мг (4 таблетки), от 13 до 18 лет – 800-1200 мг (4-6 таблеток).

Рекомендуется у всех пациентов с острой дыхательной недостаточностью, вызванной закрытой травмой груди, последовательно увеличивать степень инвазивности дыхательной поддержки с целью коррекции респираторных нарушений [15, 16, 53-55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *примером увеличения инвазивности является переход от инсуфляции кислорода к высокопоточной, далее к неинвазивной ИВЛ, интубации и инвазивной ИВЛ.*

Рекомендуется пациентам с ЗТГ выполнить трахеостомию по показаниям [79-85]:

1. необходимость санации ТБД и адаптации к самостоятельному дыханию при длительной ИВЛ (более 10 сут.) у пациентов с политравмой;

2. наличие бульбарных и псевдобульбарных нарушений при снятии медикаментозной седации у пациентов с политравмой

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Закрытая травма груди не является показанием к экстренной трахеостомии. При необходимости протекции дыхания в экстренном порядке выполняют интубацию трахеи. Длительное стояние эндотрахеальной трубки может повлечь за собой развитие тяжелых осложнений со стороны гортани и трахеи. В ряде исследований показано, что ранняя трахеостомия (в течение 3 суток после травмы) ведет к уменьшению частоты случаев неблагоприятных последствий, продолжительности ИВЛ и длительности пребывания в ОРИТ. У детей сроки ранней трахеостомии могут быть расширены до 7–10 суток после травмы. Среди прочих преимуществ трахеостомии следует отметить больший комфорт для больного, облегчение мероприятий сестринского ухода (санации дыхательных путей и гигиены полости рта), психологический комфорт и другие. Решение о трахеостомии должно приниматься консилиумом и при полученном согласии от родителей. В состав консилиума входят: врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-невролог, врач-хирург, врач-оториноларинголог. Методика проведения трахеостомии (открытая, пункционная) зависит от предпочтений клиники.*

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Объем реабилитационных мероприятий при ЗТГ зависит от тяжести травмы, множественности и сочетанности повреждений. Основной целью ранних реабилитационных мероприятий в остром периоде является предотвращение респираторных и системных осложнений.

Рекомендуется пациентам с ЗТГ, требующим стационарного лечения, выполнить осмотр (консультацию) врача-физиотерапевта и врача по лечебной физкультуре для определения программы ранней медицинской реабилитации [2-10, 100]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Пациентам с ЗТГ показано проведение лечебной физкультуры при заболеваниях бронхолегочной системы, массажа (общий массаж медицинский) для профилактики осложнений. Выбор физиолечения зависит от вида и тяжести травмы и от течения послеоперационного периода при хирургическом лечении. Для улучшения репаративных процессов и профилактики инфекционных осложнений применяют ДМВ-терапию (воздействие электромагнитным излучением дециметрового диапазона), магнитотерапию (высокочастотная магнитотерапия – индуктотермия при заболеваниях нижних дыхательных путей; воздействие магнитными полями при костной патологии), лазеротерапию (воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением при заболеваниях*

нижних дыхательных путей). Методы реабилитации пациентов с травмой груди, находящихся без сознания и находящихся на ИВЛ, значительно отличаются от реабилитации пациентов, которые находятся в сознании и дышат спонтанно. Целями реабилитации этих пациентов являются предотвращение респираторных осложнений и тромбоза глубоких вен. Своевременное применение ранней реабилитации предотвращает появление ранних (ателектаз легких, бронхопневмония) и поздних осложнений (нагноение гематомы, эмпиема).

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

Рекомендуется всех пациентов с оценкой общего состояние при выписке как удовлетворительное освобождать от повышенных физических нагрузок на срок от 1 до 3-х месяцев в зависимости от объема хирургического вмешательства и течения послеоперационного периода [2-10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Рекомендуется всем пациентам после стационарного лечения тяжелой ЗТГ амбулаторное наблюдение врачом – детским хирургом/врачом-травматологом-ортопедом в течение 1 года после травмы [2, 4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *при наличии остаточных изменений в легких по данным визуализации при выписке ребенка в катамнезе необходимо выполнять инструментальные исследования (УЗИ плевральных полостей, легких, средостения, рентгенографию легких, СКТ легких).*

Рекомендуется всем пациентам при травме пищевода выполнение ЭГДС через 6 месяцев после выписки [3, 35–40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Пациенты с ушибом грудной клетки могут быть доставлены и обратиться в травмпункт. При необходимости направлены в стационар. Если нет сочетанной патологии, то ушиб грудной клетки не является показанием к госпитализации. Пациенты с подозрением на ушиб легких, должны быть маршрутизированы в хирургические отделения и/или стационары общего профиля для проведения обследования и исключения присоединения жизнеугрожающих последствий. Госпитализация зависит от состояния пациента и объема повреждения паренхимы легких. Оказание медицинской помощи всем пациентам с травмой пищевода требует условий специализированных стационаров.

Согласно приказу Минздрава РФ от 15.11.2012 г. № 927н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пострадавшим с сочетанными, множественными и изолированными травмами, сопровождающимися шоком» показана госпитализация в специализированный стационар (травмацентр 1 уровня). Противошоковая операционная является ключевым подразделением травмоцентра, куда пациент доставляется, минуя приемное отделение, после предварительного оповещения службой скорой помощи.

Показания для госпитализации

1. Травма груди с развитием пневмоторакса/гемоторакса
2. Множественные переломы ребер
3. Легкая и среднетяжелая множественная и сочетанная травма
4. Госпитализация в ОАР: тяжелая травма (изолированная и множественная травма груди, сочетанная травма)

Показания к выписке пациента из стационара

1) Состояние клинической стабилизации
2) Расправление легкого по данным контрольной рентгенографии
3) Отсутствие осложнений

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

Нет.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнена
1.	Выполнен осмотр врачом-детским хирургом/ врачом-травматологом-ортопедом в хирургическом отделении не позднее 2 часов после госпитализации.	Да/нет
2.	Выполнено лабораторное обследование при поступлении (общий (клинический) анализ крови, общий (клинический) анализ мочи) не позднее 2 часов после госпитализации	Да/нет
3.	Выполнено исследование кислотно-основного состояния и газов крови при оценке состояния пациента как «тяжелое»	Да/нет
4.	Выполнена рентгенография легких в 2-х проекциях (прямая, боковая) не позднее 2-х часов с момента поступления пациентам с оценкой состояния как удовлетворительное/средней тяжести	Да/нет
5.	Выполнено СКТ легких не позднее 1 часа с момента поступления пациентам с оценкой состояния как тяжелое	Да/нет
6.	Выполнена эзофагоскопия (ЭГДС) пациентам с подозрением на травму пищевода в экстренном порядке не позднее 3-х часов с момента поступления	Да/нет
7.	Выполнен торакоцентез пациентам со средним/ большим/ массивном пневмотораксом /гемотораксом	Да/нет
8.	Выполнено удаление плеврального дренажа пациентам с при отсутствии продувания воздуха более 24 часа и расправлении легкого по данным контрольной рентгенографии	Да/нет
9.	Выполнена торакотомия пациентам с большим/массивном гемотораксом при диагностике продолженного кровотечения	Да/нет
10.	Выполнено хирургическое лечение пациентам с травматическим разрывом диафрагмы	Да/нет
11.	Выполнено хирургическое лечение пациентам с травмой пищевода, у которых при рентгенологическом обследовании выявлено затекание контрастного средства в область средостения	Да/нет
12.	Выполнено дренирование плевральной полости пациентам с хилотораксом с целью предотвращения и устранения респираторных нарушений	Да/нет

Список литературы

1. Педиатрия: Национальное руководство в 2-х т.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.

2. Травма груди у детей: учебное пособие / д.м.н., проф., зав. каф. детской хирургии им. акад. С.Я. Долецкого Ю.Ю. Соколов, к.м.н. доц. А.М. Ефременков, д.м.н., доц. С.А. Коровин [и др.] ; Кафедра детской хирургии им. акад. С.Я. Долецкого, Рос. мед. акад. профессионального образования. - Москва: РМАНПО, 2021. - 136 с. : ил., табл. - Библиогр.: с. 126-135. - ISBN 978-5-7249-3195-3: 250.00 р.

3. Детская хирургия: Национальное руководство / под ред. А.Ю. Разумовского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: "ГЭОТАР-Медиа", 2021. – 1280 с. – ISBN 978-5-9704-5785-6. – DOI 10.33029/9704-5785-6-PSNR-2021-2-1-1280. – Текст: непосредственный

4. Özdülger A. Thoracic trauma in children. Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg. 2024 Feb 5;32(Suppl1): S21-S28. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2024.25746. PMID: 38584786; PMCID: PMC10995687

5. Pearson EG, Fitzgerald CA, Santore MT (2017) Pediatric thoracic trauma: current trends. Semin Pediatr Surg 26(1):36–42

6. Hanna Alemayehu, Pablo Aguayo, Pediatric Blunt Thoracic Trauma, J Pediatr Intensive Care. 2015 Mar; 4(1): 35–39, doi: 10.1055/s-0035-1554987

7. Minervini F, Scarci M, Kocher GJ, Kestenholz PB, Bertoglio P. Pediatric chest trauma: A unique challenge. Journal of Visceral Surgery. 2020; 6:8. DOI: 10.21037/jovs.2019.11.05

8. Sartorelli K H, Vane D W. The diagnosis and management of children with blunt injury of the chest. Semin Pediatr Surg. 2004;13(2):98–105.

9. Kennith H Sartorelli, Dennis W Vane, The diagnosis and management of children with blunt injury of the chest, Seminars in Pediatric Surgery, Volume 13, Issue 2, 2004,Pages 98-105, ISSN 1055-8586, https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2004.01.005.

10. Alemayehu H, Aguayo P. Pediatric Blunt Thoracic Trauma. J Pediatr Intensive Care. 2015 Mar;4(1):35-39. doi: 10.1055/s-0035-1554987. PMID: 31110848; PMCID: PMC6513125.

11. Haider A.H., Chang D.C., Haut E.R. Mechanism of injury predicts patient mortality and impairment after blunt trauma. J Surg Res. 2009; 153:138–142. doi: 10.1016/j.jss.2008.04.011.

12. Shaw KS, Prasil P, Nguyen LT, Laberge JM. Pediatric spontaneous pneumothorax. Seminars in Pediatric Surgery. 2003;12(1):55-61. DOI: 10.1053/ spsu.2003.50006

13. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, et al: ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive Care Med 49(7):727–759, 2023. doi:10.1007/s00134-023-07050-7

14. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2024;209(1):37-47. doi:10.1164/rccm.202303-0558WS

15. Лазарев В. В. Неотложная помощь и интенсивная терапия в педиатрии //М.: МЕДпресс-информ. – 2014.

16. Степаненко С. М. и др. Анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия у детей. – 2016

17. Ребра Аксельров М.А., Сатывалдиев М.Н., Бродер И.А. Стабилизация грудино-реберного комплекса при обширных флотирующих переломах ребер у детей: обзор литературы и собственный опыт. Хирургия детского возраста. 2018. - №4. С. 25-30

18. Ребра Mehmet Sirmali , Hasan Türüt, Salih Topçu, Erkmen Gülhan, Ulkü Yazici, Sadi Kaya, Irfan Taştepe I. A comprehensive analysis of traumatic rib fractures: Morbidity, mortality and management.//European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2003. Vol. 24. P. 133 - 138.

19. Ребра Harris GJ, Soper RT. Pediatric first rib fractures. J Trauma. 1990 Mar;30(3):343-5. doi: 10.1097/00005373-199003000-00016. PMID: 2313756.

20. Polycarpou A, Kim BD. Pediatric surgical rib fixation: A collected case series of a rare entity. J Trauma Acute Care Surg. 2021 Dec 1;91(6):947-950. doi: 10.1097/TA.0000000000003376. PMID: 34407006.

21. Hancock B J, Wiseman N E. Tracheobronchial injuries in children. J Pediatr Surg. 1991;26(11):1316–1319. doi: 10.1016/0022-3468(91)90609-w.

22. Verkoulen KCHA, van Roozendaal LM, Daemen JHT, Franssen AJPM, Meesters B, Hulsewé KWE, Vissers YLJ, de Loos ER. Management of tracheobronchial ruptures in blunt chest trauma: pushing the boundaries towards a minimally invasive surgical approach. AME Case Rep. 2023 Jun 28;7:21. doi: 10.21037/acr-23-54. PMID: 37492793; PMCID: PMC10364002.

23. W.J Grant, R.L Meyers, R.L Jaffe, et al. Трахеобронхиальные травмы после тупой травмы при скрытой детей патологии J Pediatr Surg, 33 (1998), с. 1707-1711

24. Kitami A. [Tracheobronchial Injury]. Kyobu Geka. 2022 Sep;75(10):841-845. Japanese. PMID: 36155580.

25. J. Tashiro, W.M. Hannay, C. Naves, et al.Mechanism and mortality of pediatric aortic injuries J Surg Res, 198 (2015), pp. 456-461

26. R. Karmy-Jones, E. Hoffer, M. Meissner, R.D. Bloch Management of traumatic rupture of the thoracic aorta in pediatric patients Ann Thorac Surg, 75 (2003), pp. 1513-1517

27. Cooper A, Barlow B, DiScala C, String D. Mortality and truncal injury: the pediatric perspective. J Pediatr Surg. 1994;29(1):33–38. doi: 10.1016/0022-3468(94)90518-5.

28. Granieri, Stefano MD; Frassini, Simone MD; Massaro, Matteo MD; Bonomi, Alessandro MD; Altomare, Michele MD, PhD; Cioffi, Stefano Piero Bernardo MD; Spota, Andrea MD; Renzi, Federica MD; Bini, Roberto MD; Fugazzola, Paola MD; Basta, Giorgio DSc; Ansaloni, Luca MD, PhD; Cimbanassi, Stefania MD, FACS. Defining the criterion standard for detecting blunt traumatic aortic injuries: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. Journal of Trauma and Acute Care Surgery 99(2):p 279-288, August 2025. | DOI: 10.1097/TA.0000000000004642

29. Abdellatif W., Chow B., Hamid S., Khorshed D., Khosa F., Nicolaou S., Murray N. Unravelling the mysteries of traumatic diaphragmatic injury: An up-to-date review.//Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes. 2020. Vol. 71. P. 313 - 321.

30. Lim B.L., Teo L.T., Chiu M.T., Asinas-Tan M.L., Seow E. Traumatic diaphragmatic injuries: A retrospective review of a 12-year experience at a tertiary trauma centre.//Singapore medical journal. 2017. Vol. 58. P. 595 - 600.

31. Соколов Ю.Ю., Хаспеков Д.В., Топилин О.Г. и др. Торакоскопическая коррекция посттравматической диафрагмальной грыжи у ребенка с сочетанной травмой. Детская хирургия – 2014 - №6 – с. 52-54.

32. Doerr CH, Allen MS, Nichols FC, Ryu JH: Etiology of Chylothorax in 203 patients. Mayo Clinic Proc. 2005, 80 (7): 867-870. 10.4065/80.7.867.

33. Biet AB, Connolly NK: Traumatic chylothorax; a report of a case and a survey of literature. Br J Surg. 1951, 39: 564-568.

34. Browse NL, Allen DR, Wilson NM: Management of chylothorax. Br J Surg. 1997, 84 (12): 1711-1716. 10.1002/bjs.1800841218.

35. K.H Sartorelli, W.J McBride, D.W Vane. Perforation of the intrabdominal esophagus from blunt trauma in a child: case report and review of the literature J Pediatr Surg, 34 (1999), pp. 495-497

36. Mukherjee K, Isbell J M, Yang E. Blunt posterior tracheal laceration and esophageal injury in a child. J Pediatr Surg. 2009;44(6):1292–1294. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.01.012.

37. Uygun I, Otcu S, Aydogdu B, Okur M H, Arslan M S. Total esophageal avulsion at the esophagogastric junction after blunt trauma. Case Rep Surg. 2013;2013:265073. doi: 10.1155/2013/265073.

38. Singhal A K, Bhatnagar V. Esophageal rupture secondary to blunt trauma in a child. Trop Gastroenterol. 2004;25(1):42–43.

39. Ein S H, Friedberg J, Chait P, Forte V, Najm H. Traumatic tear of aorta, trachea, and esophagus in a 7-year-old survivor. J Pediatr Surg. 2002;37(1):E1. doi: 10.1053/jpsu.2002.29451

40. Beal S L, Pottmeyer E W, Spisso J M. Esophageal perforation following external blunt trauma. J Trauma. 1988;28(10):1425–1432. doi: 10.1097/00005373-198810000-00003.

41. Marzona, F., Parri, N., Nocerino, A. et al. Traumatic diaphragmatic rupture in pediatric age: review of the literature. Eur J Trauma Emerg Surg **45**, 49–58 (2019). https://doi.org/10.1007/s00068-016-0737-7Willich, E. (1992).

42. Trauma and Hemorrhage of the Thymus. In: Walter, E., Willich, E., Webb, W.R. (eds) The Thymus. Medical Radiology. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-84192-7_10

43. Peden M, Oyegbite K, Ozanne-Smith J, et al., eds. World report on child injury prevention. Geneva, World Health Organization and UNICEF, 2008

44. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю. Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения) / М.: Союз педиатров России, 2009. – 392 с.

45. Травма груди в структуре политравмы у детей / О. В. Карасева, Д. Е. Голиков, А. Л. Горелик [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т. 26, № S3. – С. 35-36. – EDN MSIWRO.

46. Вагнер Е.А. Хирургия повреждений груди. М.: Медицина, 1981. P. 288.

47. Organ injury scaling. III: Chest wall, abdominal vascular, ureter, bladder, and urethra.

Moore EE, Cogbill TH, Jurkovich GJ, McAninch JW, Champion HR, Gennarelli TA, Malangoni MA, Shackford SR, Trafton PG.J Trauma. 1992 Sep;33(3):337-9.

48. Organ injury scaling. IV: Thoracic vascular, lung, cardiac, and diaphragm. Moore EE, Malangoni MA, Cogbill TH, Shackford SR, Champion HR, Jurkovich GJ, McAninch JW, Trafton PG. J Trauma. 1994 Mar;36(3):299-300.

49. Organ injury scaling. VI: Extrahepatic biliary, esophagus, stomach, vulva, vagina, uterus (nonpregnant), uterus (pregnant), fallopian tube, and ovary. Moore EE, Jurkovich GJ, Knudson MM, Cogbill TH, Malangoni MA, Champion HR, Shackford SR. J Trauma. 1995 Dec;39(6):1069-70.

50. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma. 1974 Mar;14(3):187-196.

51. Thomas A.Gennarelli, ElaineWodzin. AIS 2005: A contemporary injury scale. Injury, - 2006- 37 (12): 1083-1091

52. Васильева И.В., Карасева О.В., Чернышева Т.А., Тимофеева А.Ю., Арсеньев С.Б. Исследование валидности шкал оценки тяжести повреждения и состояния при тяжелой сочетанной травме у детей. Медицинский алфавит. 2014. Т. 1. № 5. С. 12-15.

53. Seo, DW. (2019). Initial Assessment and Management. In: Hong, SK., Kim, D., Jeon, S. (eds) Primary Management of Polytrauma . Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5529-4_1

54. H.-C. Pape et al. (eds.), Damage Control Management in the Polytrauma Patient, DOI 10.1007/978-0-387-89508-6_1, © Springer Science+Business Media, LLC 2010

55. Conn A. Chest trauma. In: Legome E, Shockley LW, eds. Trauma: A Comprehensive Emergency Medicine Approach. Cambridge: Cambridge University Press; 2011:190e212.

56. Beal A.L., Ahrendt M.N., Irwin E.D. Prediction of blunt traumatic injuries and hospital admission based on history and physical exam. World J Emerg Surg. 2016;11:46. doi: 10.1186/s13017-016-0099-9.

57. Mistovich JJ, Hafen BQ, Karren KJ, et al. Prehospital Emergency Care. Upper Saddle River, NJ: Brady Prentice Hall Health; 2000

58. Jones L. Chest trauma. Anaesth Intensive Care Med. 2008;9(9):394–397. doi: 10.1016/j.mpaic.2008.07.005.

59. Elbaih A. Patterns and management of chest injuries patients and its outcome in emergency department in suez canal university hospital, Egypt. Med Sci Int Med J. 2017;1. https://doi.org/10.5455/medscience.2016.05.8567.

60. The ATLS Subcommittee, American College of Surgeons' Committee on Trauma, and the International ATLS working group. Advanced trauma life support (ATLS®): The ninth edition. Journal of Trauma and Acute Care Surgery 74(5):p 1363-1366, May 2013.

61. Vasquez DG, Berg GM, Srour SG, et al. Lung ultrasound for detecting pneumothorax in injured children: preliminary experience at a community-based level II pediatric trauma center. Pediatr Radiol 2019. [Epub ahead of print].

62. Vassalou EE, Perysinakis I, de Bree E, Raissaki M. Thoracic Ultrasound in Pediatric Chest Trauma: Beyond the Basics. J Ultrasound Med. 2025 Jul;44(7):1291-1307. doi: 10.1002/jum.16672. Epub 2025 Mar 6. PMID: 40047346.

63. Stengel D, Leisterer J, Ferrada P, Ekkernkamp A, Mutze S, Hoenning A. Point-of-care ultrasonography for diagnosing thoracoabdominal injuries in patients with blunt trauma.

Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 12;12(12):CD012669. doi: 10.1002/14651858.CD012669.pub2. PMID: 30548249; PMCID: PMC6517180.

64. Piccolo CL, Ianniello S, Trinci M, et al. Diagnostic imaging in pediatric thoracic trauma. Radiol Med 2017;122:850-65.

65. Daniel A. Lichtenstein, Lung Ultrasound in the Critically Ill, 2016

66. Chawla A (2015) Imaging in noncardiovascular thoracic emergencies: a pictorial review. Singap Med J 56:604–611. doi:10.11622/smedj.2015168

67. Thoongsuwan N, Kanne JP, Stern EJ. Spectrum of blunt chest injuries. J Thorac Imag. 2005;20:89e97. https://doi.org/10.1097/01.rti.0000148210.89718.f5.

68. D Manson, PS Babyn, S Palder, et al. КТ тупой травмы груди у детей Pediatr Radiol, 23 (1993), с. 1-5

69. P.A Blostein, C.G Hodgman Компьютерная томография грудной клетки при тупой грудной травме: результаты проспективного исследования J Trauma, 43 (1997), с. 13-18.

70. Gittelman MA, Gonzalez-del-Rey, Brody AS, DiGiulio GA. Clinical predictors for the selective use of chest radiographs in pediatric blunt trauma evaluations. J Trauma 2003; 55:670.

71. D Bliss, M Silen Педиатрическая травма Crit Care Med, 30 (2002), с. S409-S415

72. Karmy-Jones K, Jukovich По, Shatz B, et al: Urgent thoracotomy for hemorrhage following trauma: A multicenter study. Arch Surg 136:513, 2001 – лечение.

73. J. Goedeke, R. Boehm, H.G. Dietz Multiply trauma in children: pulmonary contusion does not necessarily lead to a worsening of the treatment success Eur J Pediatr Surg, 24 (2014), pp. 508-513.

74. B.T Heniford, E Carillo, D.A Spain, et al.The role of thoracoscopy in the management of retained thoracic collections after trauma. Ann Thorac Surg, 63 (1997), pp. 940-943.

75. Smith JW, Franklin GA, Harbrecht BG, Richardson JD. Early VATS for blunt chest trauma: a management technique underutilized by acute care surgeons. J Trauma. 2011 Jul;71(1):102-5; discussion 105-7. doi: 10.1097/TA.0b013e3182223080. PMID: 21818019.

76. Алянгин В.Г., Сатаев В.У., Мамлев И.А. и др. Видеоторакоскопические вмешательства при травматических повреждениях грудной клетки у детей. Детская хирургия. – 2012. - № 5.- С. 9-13.

77. Warwick J Teague, Keith V Amarakone, Nuala Quinn. Rule of 4’s: Safe and effective pleural decompressionand chest drain insertion in severely injured children. Emergency Medicine Australasia(2019)31, 683–687doi: 10.1111/1742-6723.13299.

78. B.M. Keech Thoracic epidural analgesia in a child with multiple traumatic rib fractures J Clin Anesth, 27 (2015), pp. 685-691.

79. Паршин, В. Д. Трахеостомия: показания, техника, осложнения и их лечение / В. Д. Паршин; В. Д. Паршин. – Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – ISBN 978-5-9704-0857-5. – EDN QLRTRJ.

80. Campisi P, Forte V. Pediatric tracheostomy. Semin Pediatr Surg. 2016 Jun;25(3):191-5. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.02.014. Epub 2016 May 11. PMID: 27301607.

81. Komori M. Update on pediatric tracheostomy. Auris Nasus Larynx. 2024 Jun;51(3):429-432. doi: 10.1016/j.anl.2024.01.003. Epub 2024 Mar 22. PMID: 38520972.

82. Пункционно-дилятационная трахеостомия: как я это делаю / О. В. Карасева, А. Л. Горелик, А. Ю. Харитонова, М. И. Коваленко // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – № S. – С. 85. – EDN YMOGGT.

83. Raju A, Joseph DK, Diarra C, Ross SE. Percutaneous versus open tracheostomy in the pediatric trauma population. Am Surg. 2010 Mar;76(3):276-8. doi: 10.1177/000313481007600307. PMID: 20349656.

84. Namavarian A, Levy BB, Tepsich M, McKinnon NK, Siu JM, Propst EJ, Wolter NE. Percutaneous tracheostomy in the pediatric population: A systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2024 Feb;177:111856. doi: 10.1016/j.ijporl.2024.111856. Epub 2024 Jan 4. PMID: 38185003.

85. Пункционно-дилятационная трахеостомия у детей / А. Л. Горелик, А. Ю. Харитонова, К. Е. Уткина [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 9, № S1. – С. 39-40. – EDN NMFTML.

86. Ильина, И. В. Медицинская реабилитация: Учебник / И. В. Ильина. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: Издательство Юрайт, 2024. – 333 с. – ISBN 978-5-534-17224-9. – EDN QOOAKH.URL.

87. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. № 562н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "детская хирургия.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Карасева Ольга Витальевна - д. м. н., руководитель отделения сочетанной травмы, анестезиологии и реанимации ГБУЗ «НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии – Клиника доктора Рошаля», главный внештатный детский специалист по сочетанной травме ДЗМ, Москва

2. Голиков Денис Евгеньевич - научный сотрудник отделения сочетанной травмы, анестезиологии и реанимации ГБУЗ «НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии – Клиника доктора Рошаля», Москва

3. Горелик Александр Львович - научный сотрудник отделения сочетанной травмы, анестезиологии и реанимации ГБУЗ «НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии – Клиника доктора Рошаля», Москва

4. Никишов Сергей Олегович – к. м. н., заведующий отделением травматологии ГБУЗ «НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии – Клиника доктора Рошаля», Москва

6. Разумовский Александр Юрьевич – д.м.н., член-кореспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии Института материнства и детства РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующий торакальный отделением ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, главный внештатный специалист-детский хирург ДЗМ, председатель президиума РАДХ, заслуженный врач РФ, Москва

5. Тимофеева Анна Вячеславовна - научный сотрудник отделения сочетанной травмы, анестезиологии и реанимации ГБУЗ «НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии – Клиника доктора Рошаля», Москва

6. Харитонова Анастасия Юрьевна – к. м. н., заведующая отделением эндоскопии ГБУЗ «НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии – Клиника доктора Рошаля», Москва

7. Шавров Андрей Александрович – д. м. н., главный научный сотрудник отделения сочетанной травмы ГБУЗ «НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии – Клиника доктора Рошаля», Москва

8. Янюшкина Ольга Грантовна - научный сотрудник отделения сочетанной травмы, анестезиологии и реанимации ГБУЗ «НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии – Клиника доктора Рошаля», Москва

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи – детские хирурги
2. врачи — травматологи-ортопеды
3. врачи-хирурги
4. врачи — торакальные хирурги
5. врачи — анестезиологи-реаниматологи
6. врачи скорой медицинской помощи
7. Преподаватели медицинских образовательных учреждений
8. Студенты, ординаторы, аспиранты, слушатели курсов повышения квалификации.

Сбор материала для формулировки тезисов-рекомендаций (разделы 2, 3, 4, 5 клинической рекомендации) производили, проанализировав релевантные клинические рекомендации, практические руководства и статьи из рецензируемых научных журналов, известные членам рабочей группы. Поиск статей из рецензируемых научных журналов выполняли при помощи запросов на русском языке в системе eLIBRARY.RU, на английском языке — в системах PubMed, Scopus и Google (учет запросов не производили); просматривали заголовки, аннотации и полные тексты (при наличии) для наиболее релевантных записей; при наличии источников различной давности отдавали приоритет более свежим публикациям. Убедительность научных доказательств в поддержку тезисов-рекомендаций оценивали согласно таблицам 1 и 2. Силу тезисов-рекомендаций определяли согласно таблице 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 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.

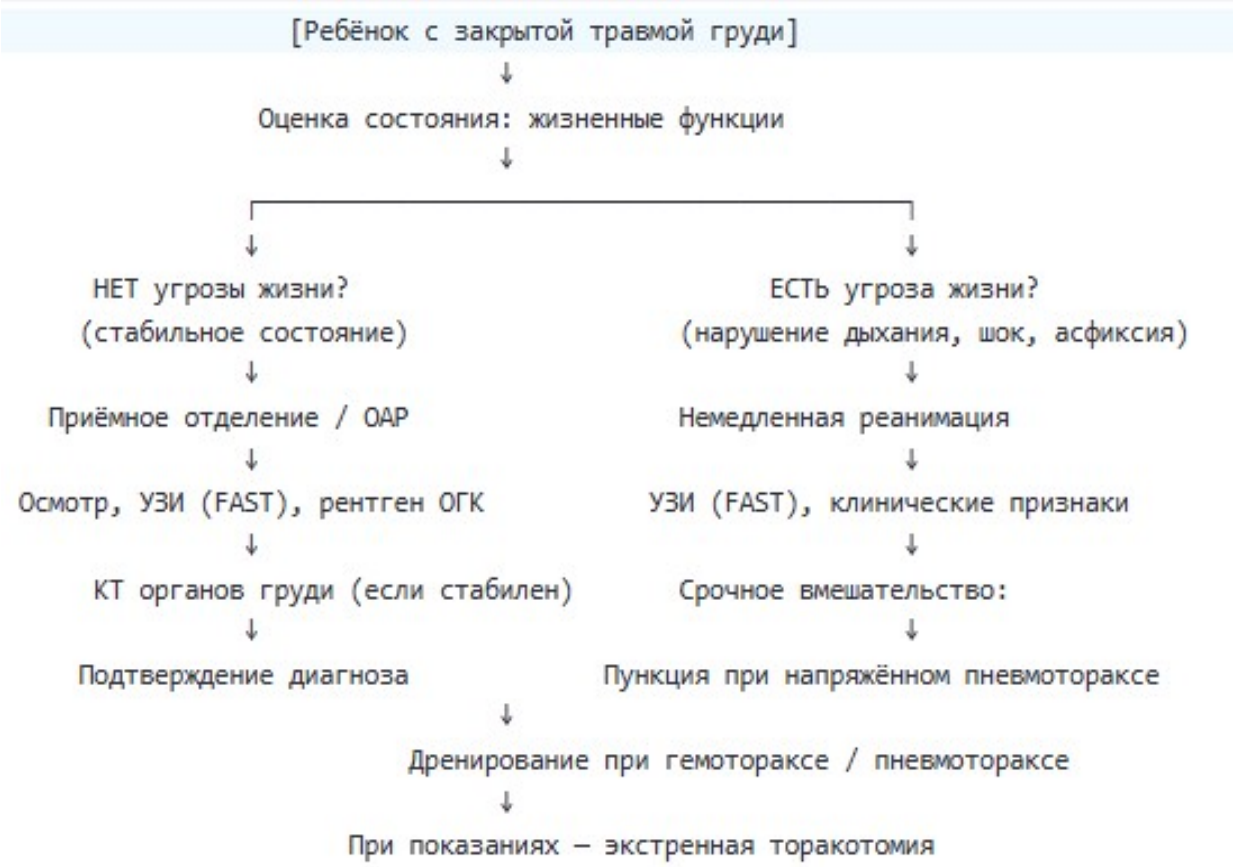
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым 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

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. № 562н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "детская хирургия".

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2025 г. N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Прогноз при неосложнённых травмах груди благоприятный.

При ушибах легких значительно возрастает риск воспалительных осложнений. При политравме прогноз определяется тяжестью сопутствующих повреждений.

Летальность в этом случае колеблется от 25 до 40% [4]. Основными причинами тяжелых повреждений груди, в том числе в структуре политравмы, являются ДТП и кататравма.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендации

Приложение Г1.

Название:

Сокращенная шкала повреждений (Abbreviated Injury Scale — AIS).

Шкала тяжести повреждений (Injury Severity Score — ISS).

Источник: Веб-сайт разработчика AIS: https://www.aaam.org/abbreviated-injury-scale-ais/

Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma. 1974 Mar;14(3):187-196.

Содержание (шаблон):

ГРУДЬ		
Переломы 1 ребра, растяжения грудных позвонков, ушибы грудной клетки, ушибы грудины	Легкая	1
Переломы 2–3 ребер, грудины, дислокация или переломы остистых или поперечных отростков Th-позвонков, малые компрессионные переломы менее чем на 20% высоты позвонка	Значительная	2
Ушиб/разрыв легкого <1 доли, односторонний гидропневмоторакс, разрывы диафрагмы, переломы более 4 ребер, внутренние надрывы/малые разрывы/тромбозы подключичной или безымянной артерий, легкие ингаляционные ожоги, дислокации или переломы тел позвонков, компрессионные переломы >1 позвонка или компрессионные переломы более чем на 20% его высоты, ушибы спинного мозга с приходящей неврологической симптоматикой	Тяжелая без угрозы для жизни	3
Ушибы или разрывы нескольких долей легкого, гемопневмомедиастенум, билатеральный гемопневмоторакс, размолоченная грудная клетка, ушибы миокарда, напряженный пневмоторакс, гемоторакс >1000 мл, переломы трахеи, внутренние надрывы аорты, большие разрывы подключичной или безымянной артерий, синдром неполного повреждения спинного мозга	Тяжелая с угрозой для жизни	4
Большие раны аорты, раны сердца, разрывы бронхов, трахеи, размолоченная грудная клетка, ингаляционные ожоги, требующие механического вспоможения, мультилобарные разрывы легких с напряженным	Критическая с сомнительным выживанием	5

пневмотораксом, гемопневмомедиастинумом или гематораксом >1000 мл, разрыв спинного мозга или полное его повреждение		

Ключ (интерпретация):

ISS (Injury Severity Scale) в баллах равна сумме квадратов баллов тяжести по сокращенной шкале повреждений (AIS) трех наиболее тяжелых повреждений в 6 анатомических областях

1. голова и шея;
2. лицо;
3. грудь;
4. живот, забрюшинное пространство и содержимое таза;
5. конечности, тазовый пояс;
6. наружные повреждения.

Критерии оценки тяжести травмы (Injury Severity Score — ISS)

ISS < 9: легкая травма.

9 ≤ ISS ≤ 15: умеренная (средней тяжести) травма

16 ≤ ISS ≤ 24: тяжелая травма

ISS ≥ 25: критическая травма.

Утверждено: Общероссийская общественная Организация «Российское кардиологическое общество» Президент РКО, академик РАН	**Утверждено:** Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ) Президент АССХ, академик РАН	**Утверждено:** Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов, Президент, Профессор, д.м.н.	**Утверждено:** Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики Президент РосОКР, профессор	**Утверждено** Российское научное общество специалистов по рентген-эндоваскулярной диагностике и лечению Президент, академик РАН
Шляхто Е.В.	Бокерия Л.А.	Синицын В.Е.	Аронов Д.М.	Алекян Б.Г.
м.п.	м.п.	м.п.	м.п.	м.п.

Клинические рекомендации

Аортальная недостаточность

Кодирование по Международной статистической классификации

Болезней и проблем, связанных со здоровьем: **I35.1/Q23.1/Q23.8/Q23.9/I06.1**

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **2025 (не реже 1 раза в 3 года)**

Разработчик клинической рекомендации:

Российское кардиологическое общество (РКО)

Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ)

При участии:

- Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)
- Общероссийской общественной организации содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов»
- Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению

Одобрено на заседании Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (заседание от 13.11.2025).

Содержание

Содержание 2

Список сокращений 4

Термины и определения 6

1. Краткая информация по заболеванию (группы 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

1.3 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 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 ..11

2.1 Жалобы и анамнез 11

2.2 Физикальное обследование 12

2.3 Лабораторные диагностические исследования 13

2.4 Инструментальные диагностические исследования 15

2.4.1. Неинвазивные методы исследования 15

2.4.2. Инвазивные методы исследования 20

2.5 Иные диагностические исследования 21

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 21

3.1 Стратификация риска при планировании хирургического лечения пациента с аортальной недостаточностью 21

3.2 Консервативное лечение 23

3.3 Хирургическое лечение 29

3.4 Иное лечение 36

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 38

5. Профилактика и диспансерное наблюдение 42

6. Организация медицинской помощи 48

7. Критерии оценки качества медицинской помощи 49

Список литературы **52**

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций **73**

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций **74**

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применение и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата **78**

Приложение Б. Алгоритмы действий врача **81**

Приложение В. Информация для пациента **89**

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях **91**

Приложение Г1. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) **91**

Приложение Г2. Тест «Встань и иди» с фиксацией времени **93**

Приложение Г3. Оригинальная шкала Борга (Borg RPE, Rating of Perceived Exertion) **94**

Приложение Г4. Шкала CHA2DS2-VASc **95**

Приложение Г5. Шкала оценки периоперационного риска EuroSCORE **96**

Приложение Г6. Шкала оценки периоперационного риска EuroSCORE II **98**

Приложение Г7. Шкала STS Score **100**

Список сокращений

АВК – антагонисты витамина К

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АК – аортальный клапан

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АН – аортальная недостаточность

Антикоагулянты – B01A: Антитромботические средства

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БАБ – бета-адреноблокаторы

БРА — блокатор рецепторов ангиотензина (антагонисты рецепторов ангиотензина II)

ВА – восходящая аорта

ДАК – двустворчатый аортальный клапан

ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия

Дезагрегант - B01AC Ингибиторы агрегации тромбоцитов, кроме гепарина

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИЭ – инфекционный эндокардит

КАГ – коронароангиография

Катетеризации правых камер сердца - чрезвенозная катетеризация сердца

КДР – конечно-диастолический размер

КСР – конечно-систолический размер

КТ – компьютерная томография

КТА коронарных артерий – компьютерно-томографическая коронарография (оптическая когерентная томография коронарных артерий)

КТА аорты– компьютерно-томографическая ангиография аорты

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

Механический протез – протез аортального клапана механический двустворчатый ***

Биологический протез – биопротез сердечного аортального клапана***

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРТ сердца и магистральных сосудов - магнитно-резонансная томография сердца и магистральных сосудов

Мультидисциплинарная команда-врач-кардиолог, врач-сердечно-сосудистый хирург, врач любой другой узкой специализации в зависимости от сопутствующей патологии

Окклюдер -окклюдер кардиологический***

ПАК – протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения

ПАК биологическим протезом - протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения биопротезом сердечного аортального клапана***

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, B01A: Антитромботические средства

СРБ – С-реактивный белок

Статины – С10АА ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

ТГ – триглицериды

ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана (А16.10.003.032 Эндоваскулярное протезирование аортального клапана)

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ФК АК – фиброзное кольцо аортального клапана

ХсЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ЧП ЭхоКГ – эхокардиография чреспищеводная

ЭКГ –регистрация электрокардиограммы

ЭхоКГ – эхокардиография (трансторакальная)

CHA2DS2VASc – шкала оценки риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с трепетанием и фибрилляцией предсердий (Приложение Г4).

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)

** – 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

– назначение лекарственного препарата по показаниям, не утверждённым государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению.

Термины и определения

ЕОК — Европейское общество кардиологов. В тексте настоящих клинических рекомендаций дополнительно указаны показания к тезисам в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества (ЕОК). В соответствии с международным документом выделяются классы рекомендаций и уровни доказательности.

Аортальный клапан – клапан сердца, располагающийся в устье аорты между начальным отделом последней и выходным трактом левого желудочка.

Аортальная недостаточность – обратный ток крови из аорты в левый желудочек в фазу диастолы [1].

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства.

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.

Клапанные пороки сердца – нарушения работы сердца, обусловленные морфологическими и/или функциональными изменениями одного или нескольких его клапанов. Изменения клапанов могут быть в виде стеноза, недостаточности или их сочетания.

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.

Компьютерная томография (КТ) – неинвазивный метод лучевой диагностики, позволяющий получить серию послойных субмиллиметровых аксиальных изображений органов и структур тела человека.

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.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – неинвазивный метод получения томографических медицинских изображений без ионизирующего излучения для исследования внутренних органов и тканей.

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.

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.

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.

Первый медицинский контакт — время первичного осмотра пациента врачом, фельдшером, медицинской сестрой или сотрудниками бригады скорой помощи, которые регистрируют ЭКГ (и имеют результаты ее интерпретации), могут выполнить первичные манипуляции (например, дефибрилляцию сердца). Первый медицинский контакт может состояться как на догоспитальном этапе, так и впервые при госпитализации пациента.

Протезирование клапана – замена нативного клапана протезом, выполняющим его функцию.

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.

Реконструкция клапана – восстановление функции клапана без его замены.

Симптом (от греч. *symptomos* - признак, совпадение) – это 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.

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.

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

Хирургическое лечение — метод лечения заболеваний путем разъединения и соединения тканей в ходе хирургической операции.

1. Краткая информация по заболеванию (группы заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Аортальная недостаточность (АН) – порок, характеризующийся нарушением смыкания или разрушением створок аортального клапана (АК), приводящий к нарушению его запирательной функции и формированию обратного потока крови во время диастолы в левый желудочек (ЛЖ) [1, 2].

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

Причинами АН могут быть структурные изменения створок АК, нарушающие запирательную функцию клапана: атеросклеротические изменения створок, инфекционный эндокардит (ИЭ) с разрушением створок [1, 3]. Нередкими этиологическими факторами АН являются врожденные аномалии: двустворчатый (ДАК), моностворчатый, четырехстворчатый АК [156,157]. Относительно нечастой причиной АН может быть травматическое повреждение [4]. При отсутствии морфологических изменений полулунных заслонок АН может развиваться при расширении фиброзного кольца (ФК) АК, синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения (СТС) и изменении соотношений

пространственных характеристик структур корня аорты, что сопутствует аневризме корня и восходящей аорты [5]. Аортальная регургитация зачастую осложняет расслоение восходящего отдела аорты. Другими нередкими причинами АН являются склеротическая дегенерация, ревматизм, соединительнотканная дисплазия, реже – анкилозирующий спондилит, сифилитический аортит, ревматоидный артрит, деформирующий остеоартроз, гигантоклеточный аортит, дефект межжелудочковой перегородки с пролапсом АК, опухоли АК. Большинство этих причин приводят к хронической АН с постепенной и скрытой дилатацией ЛЖ, как правило, сопровождающейся длительным бессимптомным периодом [2, 6, 7]. Другие причины, в частности ИЭ, ятрогения, острое расслоение аорты и травма, чаще приводят к острой тяжелой АН, которая может вызвать внезапное катастрофическое повышение давления наполнения ЛЖ и снижение сердечного выброса.

При острой тяжелой АН в левый желудочек нормального размера возвращается большой объем крови, и ЛЖ не имеет времени адаптироваться к перегрузке объемом. Неспособность желудочка к быстрой компенсаторной дилатации полости приводит к уменьшению ударного объема. Тахикардия, которая развивается как компенсаторный механизм для поддержания сердечного выброса, часто оказывается недостаточно для такой компенсации. Поскольку конечное диастолическое давление ЛЖ приближается к диастолическому давлению в аорте и коронарных артериях, снижается миокардиальная перфузия субэндокарда. Дилатация ЛЖ и истончение его стенки из-за увеличения постнагрузки в сочетании с тахикардией приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде, поэтому при острой тяжелой АН часто развивается ишемия, осложнения которой могут привести к внезапной смерти. В ответ на перегрузку объемом при хронической АН в ЛЖ формируется ряд компенсаторных механизмов, в том числе увеличение конечно-диастолического объема и податливости камеры ЛЖ, что приводит к увеличению объема без повышения давления наполнения ЛЖ и комбинации эксцентрической и концентрический гипертрофии. Таким образом, АН создает условия для комбинации перегрузки объемом и перегрузки давлением [2]. Систолическая дисфункция ЛЖ (наиболее часто определяемая как снижение ФВ ниже нормы в покое) связана преимущественно с приростом постнагрузки и может быть обратима на начальных этапах после протезирования АК [7, 8]. Постепенно, по мере дилатации, ЛЖ приобретает сферическую форму. Сократимость миокарда снижается из-за чрезмерной нагрузки, что приводит к стойкой систолической дисфункции, и ожидаемый эффект операции (восстановление функции ЛЖ, повышение выживаемости) уже не может быть достигнут [8, 9].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По результатам Фремингемского исследования, распространенность АН составляет 4,9% в популяции, при этом умеренная или тяжелая регургитация отмечена у 0,5% обследуемых лиц [2]. По данным других исследователей, встречаемость хронической АН может достигать почти 20%, распространенность растет с возрастом пациентов и между мужчинами и женщинами существенно не различается [10].

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

I06.1 – Ревматическая недостаточность аортального клапана

I35.1 – Аортальная (клапанная) недостаточность

Q23.1 – Врожденная недостаточность аортального клапана

Q23.8 – Другие врожденные аномалии аортального и митрального клапана

Q23.9 – Врожденная аномалия аортального и митрального клапана неуточненная

Примеры оформления диагнозов:

Основной: ВПС: Двустворчатый АК с формированием тяжелой АН.

Осложнения: ХСН с сохранной ФВ (60%), Стадия 1, II ФК NYHA.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Относительно сроков и особенностей возникновения АН делится на врожденную и приобретенную, острую и хроническую. По выраженности выделяют 3 градации тяжести аортальной регургитации: легкую (mild), умеренную (moderate), и тяжелую (severe). Хроническая АН оценивается по структурным, качественным, полуколичественным и количественным параметрам при трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) с цветовым допплеровским картированием (таблица ПБ-1, Приложение Б) [11, 12, 13].

Данная классификация предпочтительнее при постановке диагноза, использование классификации по цифровым степеням регургитации (1, 2, 3, 4) не рекомендуется [11, 12, 13, 14, 15]. По механизму формирования выделяют 3 типа АН: первый (нормальные створки АК, нарушенная коаптация вследствие расширения ВА, центральная струя регургитации), второй (пролапс створок АК и эксцентричный поток регургитации) и третий (деформация и ретракция створок АК с формированием центрального либо эксцентричного потока

регургитации). L. de Kerchove и G. El Khoury расширили данную классификацию с позиции выбора метода коррекции АН (таблица ПБ-2, Приложение Б) [11, 16].

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

Большинство пациентов с хронической АН остаются бессимптомными на протяжении фазы компенсации, которая может длиться годами и десятилетиями [2, 7, 17]. При декомпенсации порока появляются прогрессирующая одышка, ортопноэ, приступы сердечной астмы, утомляемость. У пациентов могут также отмечаться типичные ангинозные боли даже при отсутствии поражения коронарных артерий. Острая АН вызывает симптомы сердечной недостаточности. Больного беспокоит одышка при небольшой физической нагрузке и в покое, слабость, отеки нижних конечностей. При тяжелой АН высок риск развития отёка легких или кардиогенного шока. При расспросе пациента рекомендуется обратить внимание на наличие одышки при физической нагрузке и покое, приступов удушья, болей в грудной клетке. При декомпенсации порока появляется одышка при физической нагрузке, затем и в покое. Затем присоединяются приступы удушья (сердечная астма и/или отек легких), нарушения ритма сердца. Боли в сердце (стенокардия) также могут возникать при АН, но они не всегда связаны с провоцирующими факторами, как ангинозные боли при ишемической болезни сердца (ИБС). Не менее чем у четверти больных прогрессирует систолическая дисфункция ЛЖ перед появлением симптомов вплоть до смертельного исхода [2, 17, 18]. Поэтому клинический осмотр не является достаточным для оценки бессимптомных пациентов; обязательно проведение ЭхоКГ для количественной оценки функции ЛЖ.

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

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор жалоб и анамнеза при патологии сердца и перикарда у всех пациентов с подозрением на АН для верификации диагноза [12, 13, 17, 19, 20].

ЕОК/РКО I В (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *при хронической АН в стадии компенсации клинические проявления могут отсутствовать в течение продолжительного периода времени. При приближении и наступлении декомпенсации наступает постепенное снижение толерантности к физическим нагрузкам, появление одышки при нагрузках (вначале при высокоинтенсивных нагрузках), ощущение «сердцебиений» в груди и «пульсаций» в голове. Появление АН у лиц*

молодого возраста характерно для врожденных аномалий АК, в первую очередь для лиц с ДАК. У данной категории пациентов клинические проявления застойной сердечной недостаточности могут манифестировать с молодого возраста [21]. *Нередкими проявлениями хронической АН являются неприятные ощущения, дискомфорт и боли в области сердца и в грудной клетке. Периферические отеки, ортопноэ и отек легких могут наблюдаться как при хронической, так и при острой АН. Острая АН, как правило, характеризуется внезапным появлением выраженной одышки и/или удушья. Ишемия миокарда, нередко развивающаяся при острой АН, может проявляться болевым синдромом в грудной клетке* [22]. *Анамнестические указания на текущий инфекционный процесс (высокая лихорадка, недавние стоматологические процедуры или другие хирургические вмешательства) или транскатетерные манипуляции (КАГ и/или чрескожное коронарное вмешательство, прямая аортография, транскатетерные операции на аорте или на АК) дают основания предположить АН вследствие механического разрушения створок АК. Сведения об имеющейся аневризме и/или расслоении ВА позволяют заподозрить вторичный характер АН* [23, 24, 25].

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** физикальное обследование всех пациентов с подозрением на АН врачом-кардиологом и\или врачом терапевтом, врачом общей практики (семейным врачом) для установления диагноза [12, 17, 19, 20].

ЕОК/РКО I В (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *при осмотре пациента с АН рекомендуется обратить внимание на пульсацию артерий шеи и нижних конечностей, измерить АД (измерение артериального давления на периферических артериях). Систолическое АД при выраженной АН часто повышено, диастолическое значительно снижено, пульсовое давление высокое. Патогномоничными внешними признаками тяжелой АН являются видимая пульсация общих сонных артерий (симптом Корригана), иногда височных и подключичных вен («пляска каротид»), высокий пульс с быстрым подъемом и падением (скачущий или коллапсирующий пульс, симптом «водяного молота»), усиленный и смещенный влево и вниз верхушечный толчок, псевдокапиллярный пульс (признак Квинке, лучше определяемый при легком надавливании), покачивание головы (симптом де Мюссе), пульсация в правом подреберье. Другие видимые симптомы тяжелой АН включают пульсацию капилляров небного язычка (симптом Мюллера), пульсацию зрачков (симптом Ландольфи), печени (симптом Розенбаха) или селезенки (симптом Герхарда).*

При тяжелой АН выявляются следующие аускультативные феномены: диастолический шум во II межреберье справа и от грудины и в III- IV у левого края грудины и проводится на верхушку сердца, по характеру высокочастотный, чаще убывающий (decrescendo), связан с быстрым снижением объема или степени регургитации в течение диастолы; ослабление I тона на верхушке сердца, ослабление II тона над аортой; шум Остина Флинта – специфичный признак тяжелой АН, низкочастотный грохочущий диастолический шум, который часто выслушивается на верхушке, может быть среднедиастолическим или пресистолическим. На верхушке сердца часто выслушивается патологический III тон, что указывает на объемную перегрузку ЛЖ. На бедренных артериях могут выслушиваться два тона (двойной тон Траубе и двойной шум Виноградова-Дюрозье) [2, 18].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Специфических лабораторных исследований не требуется для установления диагноза АН [12, 17, 19, 20]. Однако существуют ряд ситуаций, когда необходимо проводить лабораторное дообследование.

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность при наличии показаний пациентам с АН, поступающим в стационар для оперативного лечения, выполнять 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, выполнение коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), определение протромбинового (тромбопластинового) времени (ПТВ) в крови или в плазме, протромбиновый индекс (ПИ), определение концентрации Д-димера в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение активности антитромбина III в крови), определение международного нормализованного отношения (МНО) для прогноза риска периоперационных кровотечений и величины кровопотери; определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы резус (резус-фактор), определение фенотипа по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k и определение антиэритроцитарных антител; 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, 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 ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV

2) в крови для исключения ассоциации с ВИЧ-инфекцией, гепатитом, при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде, [7, 13, 19, 26, 27].

ЕОК/РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *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 (Treponeta pallidum) 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 ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в рамках предоперационной подготовки может быть выполнен в рамках оказания первичной медицинской помощи*.

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа мочи и общего (клинического) анализа крови и развернутого с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов у всех пациентов с АН в рамках первичного обследования, в процессе динамического наблюдения не менее 1 раза в год и при поступлении в стационар, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [13, 19].

ЕОК/РКО I C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня калия, натрия, глюкозы, креатинина, общего белка, мочевины, общего билирубина, определение активности АЛТ и АСТ в крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, С-реактивного белка в крови) для оценки почечной и печеночной функции, исключения воспаления; исследование уровня общего холестерина крови, уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛНП) и уровня триглицеридов (ТГ) в крови с целью выявления фактора риска сопутствующего атеросклероза и при необходимости коррекции терапии у всех пациентов с АН в рамках первичного обследования и при поступлении в стационар, не менее 1 раз в год на контрольном визите при динамическом наблюдении, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред-и /или послеоперационном периоде [13, 19, 26].

ЕОК/РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность определения уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови всем пациентам с АН в рамках первичного обследования и далее по необходимости с целью

стратификации риска летальности, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [13, 19, 26].

ЕОК/РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Неинвазивные методы исследования

- Пациентам с АН **рекомендуется** регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных (12-канальной ЭКГ) для оценки сердечного ритма, выявления изменений комплекса QRS, нарушений сердечного ритма и проводимости, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [20, 158,172].

ЕОК/РКО I B (УУР С, УДД 5)

Комментарий: *основную роль в первичной диагностике, наблюдении и определении показаний к хирургическим вмешательствам при АН играют неинвазивные методы диагностики. ЭКГ рекомендуется для выявления нарушений ритма и проводимости у пациентов с хронической и острой АН. Изменения при ЭКГ неспецифичны и могут представлять собой признаки гипертрофии левого желудочка, отклонение оси влево, а также расширение левого предсердия. В случае острой АН нарушениями, выявляемыми при ЭКГ, могут быть неспецифические изменения сегмента ST и синусовая тахикардия, обусловленная повышенной активацией симпатической нервной системы* [28, 29].

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на АН и при диспансерном наблюдении с установленным диагнозом выполнение прицельной рентгенографии органов грудной клетки. При этом необходимо обращать внимание на состояние легких, наличие очаговых, инфильтративных изменений, наличие и оценку приблизительного объема жидкости в плевральных полостях, размеров и конфигурации тени сердца и средостения, наличия дополнительных рентгенконтрастных теней в проекции органов грудной полости на всех этапах диагностики и лечения [20].

ЕОК/РКО I B (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *прицельная рентгенография органов грудной клетки позволяет оценить состояние легких, наличие жидкости в плевральных полостях. Типичным рентгенологическим проявлением хронической АН является расширение тени сердца за счет ЛЖ. Острая АН может проявляться отеком легких. При АН вследствие расслоения восходящей аорты может визуализироваться расширение тени средостения. В дополнение могут быть приблизительно оценены размеры сердца, восходящей аорты,*

однако для решения этой задачи обзорная рентгенография грудной клетки не является методом выбора [28, 29, 30].

- **Рекомендовано** выполнение ЭхоКГ всем пациентам с признаками и/или симптомами АН для верификации морфофункциональных характеристик АК, а также остальных клапанов сердца, определения размеров и объемов камер сердца, оценки функциональных характеристик желудочков, наличия врожденных и/или приобретенных пороков сердца, оценки уровня систолического давления в легочной артерии неинвазивным методом, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [12, 17, 28, 159,172].

ЕОК/РКО I B (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *ЭхоКГ является ключевым методом диагностики для подтверждения диагноза порока клапана сердца, оценки тяжести, прогноза заболевания, выбора сроков и методов лечения. При проведении исследования необходимо руководствоваться параметрами, перечисленными в таблице ПБ-1. Рекомендуется сопоставлять размеры ЛЖ с площадью поверхности тела, особенно у пациентов, у которых она не превышает 1,68 м². Для планирования хирургического вмешательства и определения возможности клапаносохраняющей коррекции необходимо проанализировать механизм формирования АН, в соответствии с принципами, описанными в таблице ПБ-2 [159].*

- ЭхоКГ **рекомендуется** для диагностики и оценки причины хронической АН всем пациентам с подозрением на АН [6, 17, 31, 32, 33, 159].

ЕОК/РКО I B (УУР B, УДД 2)

- Пациентам с диагностированным ДАК **рекомендуется** проводить первичную ЭхоКГ для оценки диаметра корня аорты и ВА [6, 17, 31, 32, 33, 159].

ЕОК/РКО I B (УУР B, УДД 2)

- **Рекомендуется** всем пациентам с врожденной аномалией АК (двустворчатый, моностворчатый, четырехстворчатый АК) и/или с известным расширением корня аорты или ВА выполнение ЭхоКГ для установления наличия и тяжести АН [34, 35, 159].

ЕОК/РКО I B (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуются** рассмотреть возможность выполнения нагрузочных тестов (электрокардиографии с физической нагрузкой, эхокардиографии с физической нагрузкой,

велоэргометрии) пациентам с хронической АН для оценки функциональных возможностей и выявления симптомов у пациентов, имеющих атипичную картину болезни [6, 17, 31, 32, 33].

ЕОК\РКО IIa B (УУР B, УДД 2)

Комментарии: *нагрузочное тестирование у бессимптомных пациентов должно быть выполнено только под наблюдением опытного врача с постоянным контролем АД и ЭКГ. Исследование имеет низкую диагностическую точность для оценки сопутствующей ИБС. Это связано с наличием патологической исходной ЭКГ, гипертрофией ЛЖ и сниженным коронарным резервом.*

- **Рекомендуются** рассмотреть возможность выполнения нагрузочных тестов (электрокардиографии с физической нагрузкой, эхокардиографии с физической нагрузкой, велоэргометрии) у пациентов с хронической АН также **рекомендуются** для оценки симптомов и функциональных возможностей перед участием в спортивных соревнованиях [6, 17, 31, 32, 33].

ЕОК/РКО IIa B (УУР B, УДД 2)

- Нагрузочные тесты (электрокардиография с физической нагрузкой, эхокардиография с физической нагрузкой, велоэргометрия) пациентам со значимой клапанной патологией **не рекомендуется** из-за низкой диагностической ценности и высоких рисков осложнений [6, 17, 31, 32, 33].

ЕОК\РКО III A (УУР B, УДД 2)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность проведения ЧП ЭхоКГ для оценки механизмов и тяжести АН пациентам при клинической необходимости, с недостаточно информативной визуализацией трансторакальной ЭхоКГ, и интраоперационно – для оценки результатов реконструктивной операции на клапане, и при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [7, 12, 13, 17, 19].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- **Не рекомендуется** ЧП ЭхоКГ для рутинной оценки морфологии и гемодинамики АК, когда данные трансторакальной ЭхоКГ удовлетворительные [7, 12, 13, 17, 19].

ЕОК\РКО III A (УУР C, УДД 5)

Комментарий: *ЧП ЭхоКГ не должна использоваться для рутинной или динамической оценки МР при нормальной визуализации эхокардиографии*

(трансторакальной). ЧП ЭхоКГ целесообразно использовать в качестве дополнительного метода визуализации при подозрении на ИЭ нативного АК или протеза клапана.

- **Рекомендуется** выполнение холтеровского мониторирования ЭКГ сердечного ритма пациентам с АН и сопутствующими нарушениями ритма и/или проводимости с целью выявления последних, и при необходимости подбора терапии, а также в случае оперативного лечения при необходимости пред-и/или послеоперационном периоде [7, 13, 17].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием у пациентов с подозрением на АН при неадекватном качестве и/или противоречивых результатах ЭхоКГ для оценки степени регургитации на клапане, объемов, размеров и сократимости левого и правого желудочков, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [7, 13, 35]

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- При выявлении расширения корня и/или восходящего отдела аорты ≥40 мм у пациентов с АН, в особенности у пациентов с дисплазиями соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Лойеса-Дитца и др.), с врожденными аномалиями АК, коарктацией аорты, дефектом межжелудочковой перегородки **рекомендуется** выполнение КТА аорты с контрастированием с синхронизацией с ЭКГ или МРТ сердца и магистральных сосудов с контрастированием для верификации размеров грудной аорты на разных уровнях, уточнения состояния ее стенки, исключения областей расслоений, интрамуральных гематом и/или аневризматических расширений, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [13, 34, 35, 36].

ЕОК/РКО I B (УУР B, УДД 3)

Комментарии: *КТА или МРТ аорты рекомендуются пациентам с АН, в особенности при наличии врожденных аномалий АК (двустворчатый или моностворчатый АК) для оценки ВА (синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения), если визуализация при ЭхоКГ неудовлетворительная* [7, 19, 37, 38]. *Для улучшения воспроизводимости рекомендуется измерять диаметры аорты в фазу поздней диастолы с захватом аортальной стенки строго перпендикулярно оси сосуда. При измерении размеров корня аорты следует отдавать предпочтение измерению диаметров "синус-*

синус", а не "синус-комиссура". Дополнительно при КТА грудной аорты оценивается выраженность кальциноза АК, прилегающих структур сердца, грудной аорты. Построение MIP (Maximum Intensity Projection – проекция максимальной интенсивности) и VRT (Volume Rendering Technique – объёмная реконструкция) позволяет оптимальным образом спланировать хирургическое или транскатетерное вмешательство на АК и ВА. МРТ в дополнение или вместо ЭхоКГ может быть использована для первичной и повторной оценки объемов, функции ЛЖ, тяжести регургитации у пациентов с АН, если визуализация при ЭхоКГ неудовлетворительная [1]. *При МРТ также могут быть оценены параметры грудной аорты, а также выраженность фиброза миокарда* [34, 39, 40]. *Кинофлюороскопия применяется для оценки функционирования запирательных элементов механических протезов клапанов сердца при подозрении на их дисфункцию. Кроме того, кинофлюороскопия может быть полезной для визуализации и оценки подвижности ранее имплантированных внутрисердечных устройств (например, окклюдеров).*

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения визуализирующего исследования брюшной аорты (КТА, МРТ сердца и магистральных сосудов или УЗИ органов брюшной полости (комплексное)) при выявлении расширения восходящей аорты ≥40 мм, в особенности у пациентов с факторами риска осложнений, ассоциированных с аортой, для исключения мультифокальной аневризмы аорты и/или ассоциированной аортопатии брюшной аорты другого характера, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [34].

ЕОК/РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения позитронно-эмиссионной томографии миокарда с целью получения информации о структуре и функции сердца пациентам с подозрением на АН только в случае неубедительных или противоречивых результатов МРТ и при отсутствии противопоказаний, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [12].

ЕОК\РКО IIa B (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** выполнение УЗИ органов брюшной полости (комплексное) пациентам с АН перед операцией на АК с целью получения информации о сопутствующей патологии, а также в случае оперативного лечения при необходимости в пред- и/или послеоперационном периоде [12].

ЕОК/РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

2.4.2. Инвазивные методы исследования

- КАГ **рекомендуется** всем пациентам с АН для выявления гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий перед "открытым" хирургическим, транскатетерным или гибридным вмешательством в следующих ситуациях: возраст старше 40 лет, анамнез и/или симптомы ИБС, признаки ишемии миокарда, снижение ФВ ЛЖ <50%, один и более факторов риска ИБС, постлучевого поражения для исключения сопутствующего гемодинамически значимого стеноза коронарного русла перед оперативным вмешательством на клапане [13].

ЕОК\РКО I A (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *у пациентов, которым выполняется КАГ, дополнительно могут быть проведены прямая ангиография корня аорты и гемодинамические измерения, оценена выраженность аортальной регургитации. В связи с невысокой диагностической ценностью прямой аортографии в диагностике патологии грудной аорты не рекомендуется выполнение прямой аортографии при возможности выполнения КТА или МРТ аорты* [28, 41].

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность проведения КТА коронарных артерий как альтернативы КАГ перед хирургическим вмешательством на АК при тяжелом приобретенном пороке клапана и низкой вероятности ИБС или у которых стандартная КАГ технически невозможна или связана с высоким риском [13].

ЕОК\ РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность необходимости выполнения катетеризации правых камер сердца в индивидуальном порядке в тех случаях, когда результаты данного исследования влияют на выбор оптимальной тактики лечения [13].

ЕОК/РКО IIb B (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *зондирование сердца с ангиографией корня аорты и с измерением давления в ЛЖ может быть использовано для оценки тяжести регургитации, функции ЛЖ или определения размера корня аорты, когда неинвазивные методы диагностики являются неинформативными или противоречат клиническим данным у пациентов с АН. При возможности выполнения КТА или МРТ аорты инвазивная аортография нецелесообразна. Инвазивное измерение давления в легочной артерии абсолютно показано только в том случае, когда степень легочной гипертензии определяет показания к хирургическому или транскатетерному вмешательству* [19].

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность невыполнения КАГ у пациентов, которым

планируется ТИАК, если качество предшествующей КТ-ангиографии, позволяет исключить значимое поражение коронарных артерий [172-176].

ЕОК IIa B (УУР B, УДД 3)

2.5 Иные диагностические исследования

Иные диагностические исследования в рамках диагностики АН не предусмотрены, возможно расширение диагностических исследований по решению врача в зависимости от клинической ситуации и состояния пациента.

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

Важные вопросы при определении тактики ведения пациента с аортальной недостаточностью (адаптировано из H. Baumgartner и соавт., 2017) [19]:

- Какова степень тяжести порока?
- Какова причина порока?
- Есть ли симптомы?
- Связаны ли имеющиеся симптомы с пороком?
- Если ли признаки, говорящие о возможном плохом результате лечения асимптомного пациента, если лечение будет отсрочено?
- Каковы ожидаемые продолжительность и качество жизни пациента?
- Превышают ли ожидаемые положительные эффекты вмешательства его риски?
- Какова оптимальная тактика? («открытое» протезирование клапана с использованием механического или биологического протеза, «открытая» клапаносохраняющая реконструкция, транскатетерное вмешательство, другой вариант)
- Насколько возможности и результаты деятельности клиники оптимальны для планируемого лечения пациента?
- Чего хочет сам пациент?

3.1 Стратификация риска при планировании хирургического лечения пациента с аортальной недостаточностью

Для выбора хирургической тактики и оптимизации лечения важнейшей задачей является выявление факторов риска и прогнозирование исхода операции. С этой целью

используются формулы для оценки риска летального исхода, представленные на сайтах Общества торакальных хирургов (Society of Thoracic Surgeons – STS) [42] и Европейской системы оценки риска кардиохирургических операций (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation – EuroSCORE) [43]. Логистический EuroSCORE ≥ 10%, EuroSCORE II ≥4 % или уровень оперативного риска ≥ 10%, по данным шкалы STS, предложены как критерии высокого риска [44, 45]. Выбор дополнительных методов обследования для верификации сопутствующих заболеваний определяется клинической ситуацией. При планировании лечения пациента важно учитывать ряд факторов, не включенных в шкалы EuroSCORE и STS, но влияющих на риск осложнений вмешательства на АК. Хрупкость – снижение физиологического резерва и возможности поддерживать гомеостаз, что повышает чувствительность к стрессу и, соответственно, риски осложнений при хирургических и транскатетерных вмешательствах. Оценка хрупкости базируется на ряде объективных критериев, для решения этой задачи разработаны соответствующие шкалы [46, 47, 48]. С высоким риском осложнений и плохим прогнозом после хирургических или транскатетерных вмешательств на АК ассоциированы состояние недостаточного питания, истощение, а также когнитивные нарушения [49, 50]. Индивидуальные анатомические особенности, влияющие на технику хирургической коррекции: "фарфоровая" аорта, тяжелый кальциноз ФК АК и прилегающих структур выходного отдела ЛЖ [51, 52]. Патология других органов и систем – заболевания почек, печени, легких. Печеночная недостаточность до операции ассоциирована с повышенным риском осложнений. Имеющаяся у пациента хроническая болезнь почек 4 и 5 стадии (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин) обусловливает высокий риск развития в ближайшем послеоперационном периоде острой почечной недостаточности, необходимости диализа, тяжелых осложнений и неблагоприятного исхода. Патология легких в сочетании с болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде после вмешательства на АК с использованием полной срединной стернотомии в случае продленной искусственной вентиляции легких является фактором риска осложнений со стороны дыхательной системы [53, 54, 55, 56]. Так как с возрастом пациента растет встречаемость и тяжесть сопутствующих заболеваний, верная оценка соотношения риска и пользы того или иного метода лечения усложняется. Планируя лечение пациента, необходимо принимать во внимание возможности, опыт и результаты конкретной клиники, где будет лечиться пациент. В решении этих задач основную роль должна играть мультидисциплинарная команда специалистов.

3.2 Консервативное лечение

Профилактика обострения ревматической лихорадки

- **Рекомендуется** антибактериальная терапия для профилактики обострения ревматической лихорадки у пациентов с ревматическим АН [13, 17, 28, 61, 62].

ЕОК/РКО I A (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *рекомендуется профилактическое назначение антибиотиков пенициллинового ряда в течение 10 лет после последнего обострения ревматической лихорадки или до достижения 40 лет. Пациенты, которые имели одну ревматическую атаку, имеют высокий риск повторных обострений ревматизма. У страдающих ревмокардитом повышена склонность к повторным ревматическим атакам, в связи, с чем их вторичная профилактика имеет большое клиническое значение, предупреждая прогрессирование порока, декомпенсацию ХСН, тромбоэмболические события в магистральные сосуды. Непрерывная антибактериальная профилактика, в совокупности с установлением лабораторно подтвержденного этиологического агента ревматизма, доказала свою эффективность. Пожизненная профилактика показана пациентам с АН высокого риска (носительство стрептококка группы А)*

Профилактика инфекционного эндокардита

- **Рекомендуется** проведение профилактики инфекционного эндокардита согласно действующим клиническим рекомендациям «Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств» [13, 17, 28, 61, 63, 64, 160].

ЕОК/РКО I B (УУР С, УДД 5)

Лечение АГ и гиполипидемическая терапия

- **Рекомендуется** лечение АГ у бессимптомных пациентов с АН или пациентов с АН умеренной степени тяжести в соответствии с текущими клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых» АГ. [13, 17, 28, 61, 63, 64, 161,172].

ЕОК/РКО IIa B (УУР С, УДД 5)

Комментарии*: препаратами первой линии у пациентов с АН и сопутствующей дилатацией аорты являются иАПФ, либо бета-адреноблокаторы, для коррекции АГ без дилатации также можно использовать иАПФ/БРА, бета-адреноблокаторы и другие антигипертензивные препараты в том числе блокаторы кальциевых каналов [161].*

- Применение статинов **рекомендовано** всем пациентам с АН для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, основываясь на стандартных

шкалах риска согласно действующим клиническим рекомендациям «Нарушения липидного обмена» [13, 17, 28, 61, 63, 64, 162,172].

ЕОК/РКО IA (УУР С, УДД 5)

Комментарий: *пациентам с клиническими проявлениями порока необходимо хирургическое вмешательство, а не медикаментозная терапия. В то же время тщательная оценка и воздействие на факторы риска развития атеросклероза важны у пациентов с поражением АК для профилактики сопутствующей ИБС.*

Лечение сердечной недостаточности

- Пациентам с тяжелой АН, наличием клинических проявлений, расширением ЛЖ (КСР ЛЖ >50 мм либо индекс КСР ЛЖ >25 мм/м^2) и/или дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%), но с ожидаемым риском неблагоприятного исхода хирургического вмешательства выше такового при медикаментозном лечении, либо при ожидаемой продолжительности жизни <1 года, **рекомендована** консервативная терапия для коррекции АГ и сердечной недостаточности [13, 17, 28, 61, 63, 64].

ЕОК/РКО I B (УУР В, УДД 3)

- Медикаментозная терапия ХСН **рекомендована** всем пациентам с тяжёлой АН согласно действующим клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность» [13, 17, 28, 61, 63, 64, 65,165,172].

ЕОК/РКО I A (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *терапия АН обязательно должна включать стандартную при ХСН медикаментозную терапию – диуретики, иАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, калийсберегающие диуретики, антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с другими средствами, ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа (глифлозины) – что позволяет как улучшить симптоматику, так и улучшить прогноз пациентов. иАПФ/валсартан+сакубитрил**, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты альдостерона, дапаглифлозин**/эмпаглифлозин** (ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа) показаны в составе комбинированной четырехкомпонентной терапии для лечения всем пациентам с симптомной ХСН со сниженной ФВ (≤40%) для снижения госпитализации из-за ХСН и смерти. У пациентов с ХСН с умеренно сниженной ФВ может быть показано назначение иАПФ/БРА, БАБ, разрешенных при ХСН со сниженной ФВ, и антагонистов альдостерона с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти. Для иАПФ и БРА имеются ограниченные доказательства способности*

уменьшать выраженность симптомов и улучшать ФК при ХСН с сохраненной ФВ. Пациентам с ХСН с сохраненной ФВ БАБ могут быть назначены при наличии дополнительных показаний [13, 17, 28, 61, 63, 64, 65, 165].

После успешно проведённого хирургического лечения АН, но сохраняющейся ХСН, стандартная терапия ХСН не противопоказана [66, 67].

Антикоагулянтная терапия

- **Рекомендуется** пожизненная антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К (АВК) всем пациентам после ПАК механическим протезом под контролем МНО для профилактики тромбоэмболических осложнений [13,68,172,177].

ЕОК/РКО I В (УУР А, УДД 1)

- Всем пациентам на терапии АВК **рекомендуется** самоконтроль МНО при условии предшествовавшего соответствующего обучения в школе пациента и осуществления врачебного контроля (дистанционный мониторинг лабораторного показателя или регулярные посещения врача) [13,68,172,177].

ЕОК/РКО I В (УУР А, УДД 1)

- **Рекомендуется поддерживать** МНО на уровне 2,5 (в диапазоне от 2,0 до 3,0) у пациентов с имплантированным механическим клапаном, не имеющих факторов риска тромбоэмболических осложнений и на уровне 3,0 (в диапазоне 2,5-3,5) при наличии одного и более факторов (Таблица ПБ-3, приложение Б) [13,69,172].

ЕОК/РКО I В (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *рекомендуется в качестве целевого использовать среднее значение МНО, а не интервал, для предотвращения представления крайних значений в качестве нормальных целевых. Высокая вариабельность МНО является значимым предрасполагающим фактором снижения выживаемости и неблагоприятных тромбоэмболических событий после протезирования клапанов сердца.*

К механическим протезам клапанов сердца низкой тромбогенности относятся протезы Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, Sorin Bicarbon, двустворчатый механический протез МедИнж-2. К механическим протезам клапанов сердца средней тромбогенности относятся другие двустворчатые протезы с недостаточным объемом данных об их применении. К механическим протезам клапанов сердца высокой тромбогенности относятся модели Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (шариковые протезы), Bjork-Shiley и другие дисковые протезы [13, 69, 70, 71].

- Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) и \или двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) **не рекомендованы** у пациентов с установленными механическими протезами клапанов [13,172].

ЕОК/РКО III B (УУР С, УДД 5)

- Добавление низкодозовой #ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг\сутки) к АВК **рекомендуется** после тромбоэмболических осложнений, произошедших несмотря на корректный контроль МНО [13,69,172].

ЕОК/РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность добавления низкодозовой #ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг\сутки) к АВК у отдельных пациентов с механическими протезами при наличии сопутствующего атеросклероза и низкого риска кровотечений [13,68,69,77,78,79,172].

ЕОК/РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность добавления низкодозового #ацетилсалициловой кислоты** (75-100 мг/сут.) к АВК, после аортокоронарного шунтирования пациентам с механическим протезом МК в течение 12 месяцев от даты операции [12, 13,172].

ЕОК\РКО IIb C (УУР С, УДД 5)

- У пациентов высокого геморрагического риска с имплантированными коронарными стентами и механическим протезом АК **рекомендуется** рассмотреть длительность назначения тройной терапии #ацетилсалициловая кислота ** (75-100 мг/сут.), #клопидогрел** (75 мг/сут.) и АВК в течение 1 недели, независимо от типа используемого стента и клинической манифестации (острый коронарный синдром или стабильная ИБС) [78,170,171,172].

ЕОК\РКО IIa B (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *после отмены #ацетилсалициловой кислоты ** (75-100 мг/сут.), продолжить двойную терапию, включающую предпочтительно #клопидогрел** (75 мг/сут.) и АВК, с отменой дезагреганта и монотерапией через 6 месяцев после планового ЧКВ и через 12 месяцев после ОКС* [78,170,171,172].

- У пациентов с механическим протезом АК и имплантированными коронарными стентами, относящихся к группе высокого ишемического риска (острый коронарный синдром или наличие анатомических/процедурных особенностей), превышающего риск

кровотечения **рекомендуется** рассмотреть возможность назначения тройной терапии, включающей #ацетилсалициловую кислоту** (75-100 мг/сут.), #клопидогрел** (75 мг/сут.) и АВК сроком до 30 дней [78,170,171,172]**.**

ЕОК/РКО IIa B (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *Добавление #невысоких доз (75-100 мг/сутки) ацетилсалициловой кислоты** к терапии антагонистами витамина К может снижать частоту тромбоэмболических осложнений за счет повышения риска кровотечений [112. Следовательно, добавление дезагрегантов (B01AC Ингибиторы агрегации тромбоцитов, кроме гепарина) к антагонистам витамина К должно проводиться пациентам с очень высоким риском тромбоэмболических осложнений, когда преимущества существенно перевешивают риски [78, 166,167]. В случае пациентов с тромбоэмболическими осложнениями на фоне целевых уровней МНО к антагонистам витамина К должны быть добавлены #невысокие дозы (75-100 мг/сутки) ацетилсалициловой кислоты**.*

- У пациентов с механическим протезом АК, нуждающихся в #ацетилсалициловой кислоте** и/или #клопидогреле** в дополнение к АВК, дозировку АВК **рекомендуется** поддерживать в нижней части целевого терапевтического диапазона МНО (и сроки должны быть >65-70% терапевтического времени) [17,166,172].

ЕОК IIa B (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** антикоагулянтная терапия АВК в течение 3 месяцев после ПАК биологическим протезом у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений для профилактики осложнений и улучшения прогноза для жизни [13,172].

ЕОК/РКО I C (УУР С, УДД 5)

- Антикоагулянтная терапия **рекомендуется** пациентам после имплантации биопротеза (биопротез сердечного аортального клапана***), имеющим иные показания к антикоагулянтной терапии (ФП при CHADVASc у женщин 3 и более баллов, у мужчин 2 и более балла, венозные тромбозы, гиперкоагуляция или, с меньшей степенью доказательности, выраженная дисфункция ЛЖ с ФВ ЛЖ менее 35%) [13,172].

ЕОК/РКО I C (УУР С, УДД 5)

- ПОАК **рекомендуются** как более предпочтительные, чем АВК, спустя 3 месяца после ПАК биологическим протезом у пациентов с ФП, для профилактики ТЭ осложнений при наличии показаний [72, 73, 74, 75, 76].

ЕОК/РКО IIa B (УУР B, УДД 1)

- У пациентов, не имеющих показаний к антикоагулянтной терапии, назначение низкодозовой #ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг\сутки) или антикоагулянтная терапия в объеме АВК **рекомендуются** в первые 3 месяца после протезирования АК биологическим протезом [13,172].

ЕОК/РКО IIa B (УУР C, УДД 5)

- Антикоагулянтная терапия **рекомендуется** пожизненно у пациентов после ТИАК при наличии иных показаний к антикоагулянтной терапии (ФП, венозные тромбозы, гиперкоагуляция или, с меньшей степенью доказательности, выраженная дисфункция ЛЖ с ФВ ЛЖ менее 35%) [13,69,172].

ЕОК\РКО I B (УУР C, УДД 5)

- Пожизненная однокомпонентная антитромбоцитарная терапия #АСК в низких дозах (75–100 мг/день) **рекомендуется** после ТИАК у пациентов при отсутствии показаний к антикоагулянтной терапии [13,69,172].

ЕОК\РКО I A (УУР C, УДД 5)

- Однокомпонентная антитромбоцитарная терапия низкодозовой #ацетилсалициловой кислотой (75-100 мг\сутки) **рекомендуется** в первые 3 месяца после клапан-сохраняющего вмешательства на АК при отсутствии иных показаний к антикоагулянтной терапии [13,69,172].

ЕОК\РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- ДАТТ **не рекомендуется** пациентам после ТИАК для профилактики тромбозов при отсутствии четких показаний [172, 178].

ЕОК\РКО IIa C (УУР B, УДД 2)

- Рутинное использование антикоагулянтной терапии **не рекомендуется** после ТИАК у пациентов, не имеющих показаний к назначению антикоагулянтной терапии [13, 78,172].

ЕОК\РКО III B (УУР C, УДД 5)

- Для предотвращения ОНМК у пациентов с фибрилляцией предсердий и наличием АН, в качестве антикоагулянтной терапии **рекомендуется** предпочесть прием прямых оральных антикоагулянтов по сравнению с АВК [13, 72-74,172].

ЕОК\РКО I A (УУР B, УДД 1)

Комментарии: *у пациентов с тяжелой АН, которым в ближайшей перспективе будут определены показания к оперативному лечению в варианте протезирования механическим протезом клапана предпочтительнее АВК.*

3.3 Хирургическое лечение

- Хирургическая коррекция АН (протезирование АК в условиях искусственного кровообращения) **рекомендуется** пациентам с симптомами сердечной недостаточности вне зависимости от функции ЛЖ для облегчения клинической симптоматики, профилактики осложнений и улучшения прогноза для жизни [13,172].

ЕОК/РКО I B (УУР С, УДД 5)

- Хирургическая коррекция АН (протезирование АК в условиях искусственного кровообращения) **рекомендуется** асимптомным пациентам с расширением ЛЖ (КСР ЛЖ >50 мм либо индекс КСР ЛЖ >25 мм/м2 у пациентов малого роста и веса) или с ФВ ЛЖ <50% для профилактики осложнений и улучшения прогноза для жизни [13,80,81,82,172].

ЕОК/РКО I B (УУР В, УДД 3)

- Хирургическая коррекция АН (протезирование АК в условиях искусственного кровообращения) **рекомендуется** симптомным и асимптомным пациентам с тяжелой регургитацией, которые имеют показания к коронарному шунтированию и/или "открытому" вмешательству на другом клапане сердца для облегчения клинической симптоматики, профилактики осложнений и улучшения прогноза для жизни [7,13,19, 172].

ЕОК/РКО I C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность хирургической коррекции АН (протезирование АК в условиях искусственного кровообращения) у асимптомных пациентов с тяжелой регургитацией, имеющих низкий риск хирургического вмешательства и расширение ЛЖ (индекс КСР ЛЖ >22 мм/м² или ИКСО более 45 мл/м², в особенности у пациентов малого роста и веса) и/или ФВ ЛЖ <55%, для профилактики осложнений и улучшения прогноза для жизни [8, 13,80,81,172].

ЕОК/РКО IIb C (УУР В, УДД 3)

- **Рекомендуется** выполнение клапаносохраняющей хирургической коррекции (пластика аортального клапана в условиях искусственного кровообращения) у специально отобранных пациентов при условии выполнения в клиниках, имеющих опыт подобных вмешательств в случае, когда есть основания ожидать стойкий положительный результат операции, для облегчения клинической симптоматики, профилактики осложнений и улучшения прогноза для жизни [13,84,172].

ЕОК/РКО I B (УУР С, УДД 4)

Комментарии: *при неизмененных (мягких, нефиброзированных и некальцинированных) створках трехстворчатого АК возможно выполнение клапаносберегающего вмешательства (пластика аортального клапана в условиях искусственного кровообращения). Оптимальными кандидатами для подобного метода лечения являются больные с АН первого (расширение корня аорты в сочетании с морфологически нормальными створками) и второго (пролапс створок) типов* [16, 85]. *Первенство в разработке и внедрении в клиническую практику протезирования корня аорты с сохранением АК при хирургическом лечении аневризм корня аорты, сочетающихся с АН, принадлежит M. Yacoub* [86]. *В 1983 г. коллективом авторов под его руководством было представлено короткое описание клапаносохраняющей методики лечения аневризмы и расслоения корня аорты. Вне всякого сомнения, гигантский вклад в разработку хирургического лечения аневризм корня аорты внес T. David. Он стал одним из первых, кто стал использовать само понятие клапаносберегающего протезирования аорты. В 1992 г. T. David и соавт. опубликовали статью, описывающую протезирование корня аорты с сохранением АК методом его реимплантации в протез аорты* [87]. *Отличительной чертой этого подхода является стабилизация корня аорты на всех уровнях (ФК АК, синусы Вальсальвы, синотубулярная зона). Годом позже M. Sarsam и M. Yacoub описали клапаносохраняющее протезирование корня аорты с ремоделированием АК* [88]. *От методики реимплантации T. David ремоделирование корня аорты принципиально отличается отсутствием стабилизации аорты на уровне ФК АК, что потенциально может приводить к рецидиву АН. Существует несколько модификаций протезирования корня аорты с сохранением АК: формирование псевдосинусов методом шовной пликации протеза аорты, использование протеза с синусами, сформированными фабричным способом,(протез кровеносного сосуда синтетический***) комбинация ремоделирования АК и стабилизации корня аорты путем имплантации полоски из тефлона либо опорного кольца (кольцо для аннулопластики аортального клапана***)* [89, 90, 91]. *Одним из подвидов клапаносохраняющего протезирования корня аорты является методика Florida sleeve, предложенная P. Hess и соавт. в 2005 г* [92]. *В отличие от операции David, при варианте Florida sleeve не производится иссечения синусов Вальсальвы – корень аорты имплантируется в протез целиком. Диаметр протеза подбирается таким образом, чтобы возможно было достичь восстановления нормальной запирательной функции АК. При необходимости в протез аорты реимплантируются одна либо обе коронарные артерии. Реимплантация корня аорты в протез демонстрирует стабильно хорошие клинические результаты в ближайшем послеоперационном периоде и может стать*

альтернативой классической операции David [93]. *По данным клиник, имеющих большой опыт клапаносохраняющего протезирования ВА, дополнительные вмешательства на створках АК значимо не ухудшают непосредственные и отдаленные результаты операций. Клапаносберегающее протезирование корня аорты позволяет снизить риск ассоциированных с протезом АК отдаленных неблагоприятных событий и повысить качество жизни пациентов* [94, 95, 96]. *Дискутабельным остается клапаносохраняющее протезирование корня аорты при ДАК. В связи с исходной асимметрией створок адекватное восстановление планиметрии и функции АК представляет собой непростую задачу. Тем не менее, в ряде работ показаны хорошие ближайшие и отдаленные результаты протезирования корня аорты с сохранением ДАК* [97, 98].

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность закрытия ушка ЛП (эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия) одномоментно с вмешательством на АК для профилактики осложнений у пациентов постоянной, пароксизмальной либо персистирующей формы ФП и высоким риском нарушения мозгового кровообращения и геморрагических осложнений, связанных с антикоагулянтной терапией [72, 99, 100, 101].

ЕОК/РКО IIa B (УУР C, УДД 4)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения аблации (радиочастотной абляции аритмогенных зон либо криоаблации аритмогенных зон) при аритмиях сердца одномоментно с вмешательством на АК для профилактики осложнений у пациентов с постоянной, пароксизмальной либо персистирующей формой ФП с учетом риска потенциальных осложнений, пользы от отсутствия нарушений ритма сердца и вероятности рецидива ФП (размеры ЛП, давность ФП, возраст, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний) [193-195].

ЕОК/РКО IIa A (УУР B, УДД 3)

- Хирургическое вмешательство на ВА (реконструкция восходящего отдела аорты с протезированием аортального клапана) **рекомендуется** в случае пациентов с синдромными формами (синдромы Марфана и др.) аневризм корня и/или тубулярной части ВА и максимальным диаметром ВА ≥50 мм для профилактики осложнений и улучшения прогноза для жизни [13, 34].

ЕОК/РКО I C (УУР C, УДД 5)

- Хирургическая коррекция расширения ВА (реконструкция восходящего отдела аорты с протезированием аортального клапана) **рекомендуется** во всех случаях при

аневризме корня и/или тубулярной части ВА и ее максимальном диаметре ≥55 мм вне зависимости от выраженности АН [13, 34].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Хирургическая коррекция расширения ВА (реконструкция восходящего отдела аорты с протезированием аортального клапана) **рекомендуется** у пациентов с синдромными формами аневризм ВА и дополнительными факторами риска (семейный анамнез аневризм, расслоений аорты и внезапных смертей, личный анамнез расслоений любых других артерий, тяжелая аортальная или митральная регургитация, планируемая беременность, неконтролируемая АГ, расширение ВА >3 мм/год), подтвержденными мутациями генов TGFBR1 или TGFBR2, с расширением корня и/или тубулярной части ВА и ее максимальным диаметром >45 мм вне зависимости от выраженности АН, для профилактики осложнений и улучшения прогноза для жизни [13, 34].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- Хирургическая коррекция расширения ВА (реконструкция восходящего отдела аорты с протезированием аортального клапана) **рекомендуется** у пациентов с ДАК в сочетании с факторами риска (семейный анамнез аневризм, расслоений аорты и внезапных смертей, личный анамнез расслоений любых других артерий, тяжелая аортальная или митральная регургитация, планируемая беременность, неконтролируемая АГ, расширение ВА >3 мм/год, по данным КТА аорты) или с коарктацией аорты, и максимальным диаметром корня и/или тубулярной части ВА >50 мм вне зависимости от выраженности аортальной регургитации, для профилактики осложнений и улучшения прогноза для жизни [13, 34].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** протезирование корня и/или тубулярной части ВА (реконструкция восходящего отдела аорты с протезированием аортального клапана) при наличии показаний к протезированию аортального клапана или пластики аортального клапана в условиях ИК хирургической коррекции АН и расширении ВА >45 мм, особенно у пациентов с врожденными аномалиями АК (врожденный двустворчатый, моностворчатый, четырехстворчатый АК), для профилактики осложнений и улучшения прогноза для жизни [13, 34].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** шунтирование коронарных артерий (коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения или коронарное шунтирование на работающем сердце без использования искусственного кровообращения) в случае вмешательства на АК и наличия стеноза(ов) коронарных артерий ≥70% (при стенозе ствола левой коронарной артерии ≥50%) для профилактики осложнений и улучшения прогноза для жизни [13, 41].

ЕОК/РКО I C (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность шунтирования коронарных артерий (коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения или коронарное шунтирование на работающем сердце без использования искусственного кровообращения) в случае вмешательства на АК и наличия стеноза(ов) коронарных артерий ≥50-70% для профилактики осложнений и улучшения прогноза для жизни [13, 41].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность чрескожного коронарного вмешательства (реканализация коронарных артерий антеградная со стентированием; транслюминальная баллонная ангиопластика коронарных артерий) в случае планируемого транскатетерного или гибридного вмешательства на АК и наличия стеноза(ов) коронарных артерий в проксимальных отделах ≥70% для профилактики осложнений и улучшения прогноза для жизни [13, 41].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Рекомендации по выбору типа искусственного клапана сердца

- ПАК механическим протезом **рекомендуется** при наличии письменного информированного согласия пациента и при отсутствии противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии (повышенный риск кровотечений из-за сопутствующих заболеваний, низкой приверженности лечению, а также географических, бытовых и профессиональных условий) [13,172].

ЕОК/РКО I C (УУР C, УДД 5)

- ПАК механическим протезом **рекомендуется** пациентам, уже получающим антикоагулянтную терапию в связи с наличием механического клапана сердца в другой позиции [13,172].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- ПАК механическим протезом **рекомендуется** обсудить пациентам моложе 65 лет [13, 103, 104]

ЕОК/РКО IIa B (УУР B, УДД)

- ПАК механическим протезом **рекомендуется** пациентам с риском быстрой структурной дегенерации биологического протеза (гиперпаратиреоидизм, гемодиализ) [13].

ЕОК/РКО I C (УУР C, УДД 5)

- ПАК механическим протезом **рекомендуется** пациентам с оптимальной ожидаемой продолжительностью жизни (с учетом возраста, пола, сопутствующих заболеваний и ожидаемой продолжительности жизни в стране) у которых повторное хирургическое вмешательство на клапане (при возможности такового) будет сопряжено с высоким риском осложнений (низкая ФВ, глубокие венозные тромбозы, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), гиперкоагуляция, антифосфолипидный синдром и другие) [13,172].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *Выбор типа имплантируемого протеза (механического или биологического) является результатом оценки соотношения рисков кровотечений/эмболий при имплантации механического протеза с одной стороны, с риском дегенеративных изменений биологических протезов с другой. Механический протез предпочтительнее использовать для пациентов в возрасте менее 65 лет в случаях отсутствия дополнительных факторов риска кровотечений. У пациентов с АН в возрасте от 65 лет и старше приемлемо использование обоих типов протезов с учетом риска развития кровотечений, социального статуса пациента (проживание в селе, сложности контроля МНО), предполагаемой приверженности пациента к приему антикоагулянтов, наличия сопутствующих состояний (тяжелая ХСН, ФП), требующих прием антикоагулянтов , а также с учетом предпочтений пациента* [12, 13, 19, 103,104].

- ПАК механическим протезом **рекомендуется** пациентам с оптимальной ожидаемой продолжительностью жизни при отсутствии противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии [172, 179-181].

ЕОК/РКО IIa B (УУР B, УДД 2)

- ПАК биологическим протезом **рекомендуется** при наличии письменного информированного согласия пациента или при наличии противопоказаний к длительной

антикоагулянтной терапии (высокий риск геморрагических осложнений, сопутствующие заболевания, отсутствие приверженности к лечению, низкая доступность терапии, личные предпочтения, образ жизни и род деятельности), а также у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни меньше предполагаемой длительности функционирования биопротеза [13,172].

ЕОК/РКО I C (УУР C, УДД 5)

- ПАК биологическим протезом **рекомендуется**, когда эффективная антикоагуляция маловероятна (низкая приверженность лечению, не всегда доступна) или противопоказана из-за высокого риска кровотечения (предыдущее крупное кровотечение, сопутствующие заболевания, низкая приверженность лечению, нежелание, образ жизни, профессия), у тех пациентов, чья ожидаемая продолжительность жизни ниже, чем ожидаемый срок службы биопротеза (ожидаемая продолжительность жизни более 10 лет оценивается по возрасту, полу, коморбидным состояниям, специфике продолжительности жизни в стране) [13,172].

ЕОК/РКО I C (УУР C, УДД 5)

- ПАК биологическим протезом **рекомендуется** обсудить при повторной операции по поводу тромбоза механического клапана, несмотря на адекватную длительную антикоагулянтную терапию [13,172].

ЕОК/РКО I C (УУР C, УДД 5)

- ПАК биологическим протезом **рекомендуется** обсудить у пациентов с низкой вероятностью и/или низким хирургическим риском при выполнении повторного вмешательства на клапане [13,172].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- ПАК биологическим протезом **рекомендуется** обсудить у молодых женщин, планирующих беременность [13,172].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность ПАК биологическим протезом у пациентов, уже получающих длительную антикоагулянтную терапию ПОАК в связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений [13, 73, 74, 75, 76].

ЕОК/РКО IIb B (УУР B, УДД 2)

Комментарии: *к настоящему моменту отсутствуют новые высококачественные данные, которые бы поддерживали снижение установленного порогового значения*

возраста, когда принимается решение об имплантации механического или биологического протеза АК [61, 83]. *Дискутабельным остается вопрос об оптимальном заместителе АК у молодых пациентов. В определенной группе специально отобранных пациентов может быть выполнено замещение АК легочным аутографтом (операция Росса), однако для этого клиника должна обладать большим опытом реконструктивной хирургии АК и корня аорты* [105]. *Стратегии лечения пациентов с «узким» ФК АК включают расширяющие пластики корня аорты и имплантацию бесшовных протезов. Также использование бесшовных и быстроимплантируемых протезов АК (биологический протез) может снизить травматичность, продолжительность экстракорпорального кровообращения и аноксии миокарда, и, потенциально, снизить риски периоперационных осложнений «открытого» хирургического ПАК. Однако в настоящее время отсутствуют данные крупных рандомизированных исследований краткосрочной и долгосрочной безопасности, эффективности подобных подходов, гемодинамических эффектов по сравнению с традиционным ПАК, которое остается «золотым стандартом» лечения* [13].

- Пациентам с изолированной аортальной недостаточностью проведение транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) н**е рекомендуется** [12,172].

ЕОК/РКО III, B (УУР С , УДД 5)

Комментарии: *У некоторых пациентов с АН, которым противопоказана операция в условиях искусственного кровообращения, в центре с большим опытом выполнения ТИАК может быть рассмотрена операция ТИАК как жизне-спасающее вмешательство при наличии определенных критериев (соответствующий размер кольца АК, наличие минимальной кальцификации)*

3.4 Иное лечение

Обезболивающая терапия у взрослых

Обезболивание пациентов в пред-, интра- и послеоперационном периодах без особенностей, тактика обезболивания определяется лечащим врачом, врачом-анестезиологом-реаниматологом в зависимости от объёма оперативного вмешательства.

- Всем пациентам с АН, 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 [152].

ЕОК \ РКО I C (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *Вечером накануне операции: производные бензодиазепина в индивидуальных дозировках. Перед подачей в операционную в/м тримепередин** и/или диазепам**/мидазолам**. Из премедикации следует исключить препараты, увеличивающие ЧСС.*

- Всем пациентам с АН, 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) [152,153, 168].

ЕОК \ РКО I C (УУР B, УДД 2)

Комментарии: *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 рандомизированном контролируемом исследовании 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 галогенсодержащих газовых анестетиков (N01AB Галогенированные углеводороды) и фентанила**[169].*

- Всем пациентам с АН, поступающим в стационар для оперативного лечения, с целью обезболивания в раннем послеоперационном периоде **рекомендуется** использовать опиоиды в возрастных дозировках [152].

ЕОК \ РКО I C (УУР C, УДД 3)

Комментарии: *Препараты, используемые для обезболивания в послеоперационном периоде: первые сутки после операции — тримепередин**, либо морфин** в/м каждые 4–8 часов, НПВП (M01A Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты). При наличии специальных дозаторов эффективно применение пациентконтролируемой анальгезии фентанилом**. При сохранении выраженного болевого синдрома тримепередин**/морфин**/фентанил** по показаниям.*

<u>Применение оксида азота в послеоперационном периоде</u>

- При хирургическом лечении АН пациентам с прекапиллярной легочной гипертензией (среднее давление в легочной артерии ≥ 20 мм рт. ст., давление заклинивания

легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст.) при уровне легочного сосудистого сопротивления более 5 ед. Вуда и наличии ЭхоКГ признаков недостаточности ПЖ в интра- и послеоперационном периоде **рекомендуется** рассмотреть возможность использования ингаляции оксида азота [106].

ЕОК/РКО IIa B (УУР А, УДД 1)

Комментарии: *для пациентов с патологическими изменениями АК иногда характерно увеличение давления в малом круге кровообращение (легочная гипертензия группы 2, посткапиллярная легочная гипертензия). С течением времени у таких больных начинает повышаться сопротивление легочного сосудистого русла, т.е. появляется прекапиллярный компонент (реактивная легочная гипертензия). Выполненное оперативное вмешательство на АК эффективно снимает посткапиллярный компонент легочной гипертензии. Однако повышенное сопротивление малого круга (прекапиллярный компонент) продолжает сохраняться в послеоперационном периоде, неблагоприятно влияя на гемодинамические параметры, вплоть до развития дисфункции ПЖ. В выполненном мета-анализе подтверждено значимое улучшение клинических показателей - сокращение сроков проведения искусственной вентиляции легких и продолжительности лечения в отделении интенсивной терапии при ингаляции оксида азота* [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

Программы медицинской реабилитации пациентов после хирургической коррекции АН направлены на ограничение психологического и физиологического стресса, связанного с перенесенной кардиохирургической операцией, снижение риска смертности и инвалидизации, коррекцию образа жизни и улучшение сердечно-сосудистой функции, с целью повышения максимально возможного качества жизни пациентов [107].

Медицинская (кардиологическая) реабилитация представлена в виде трехэтапной системы, в рамках которых осуществляется маршрутизация пациента (Приложение Б Рис.ПБ-3) [108]. Помощь по медицинской реабилитации пациентам с АН оказывается в плановом порядке после установления диагноза (при первом контакте с пациентом) или при хроническом течении заболевания независимо от сроков заболевания при условии

стабильности клинического состояния пациента, наличия медицинских показаний и учета противопоказаний к проведению отдельных реабилитационных методов.

При планировании хирургической коррекции АН подготовку пациента к эффективному восстановлению рекомендуется начинать в предоперационном периоде – на этапе реабилитации с целью информирования пациента о характере и объеме хирургического вмешательства, обучения его оптимальному восприятию своего самочувствия после операции и умению правильно выполнять послеоперационные рекомендации. Реабилитационные мероприятия и методы реабилитации рекомендуется применять с учетом этапа реабилитации, клинического и физического состояния пациента.

Кардиореабилитация осуществляется многопрофильной мультидисциплинарной командой медицинских работников для достижения оптимального физического и психосоциального здоровья пациентов с АН при участии партнеров, других членов семьи и опекунов [109].

- **Рекомендуется** всех пациентов с хронической АН включать в программу комплексной кардиореабилитации с целью улучшения физического, психологического и социального функционирования, качества жизни, показателей возврата пациентов к труду [13, 17, 19, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116].

ЕОК \РКО IIa C (УУР А, УДД 1)

Комментарии: *наличие противопоказаний к физическим тренировкам не является фактором, ограничивающим участие пациентов в программах кардиореабилитации, и не исключает применения иных методов физической реабилитации (комплексов лечебной гимнастики, ходьбы и т.д.).*

- **Рекомендуется** программу кардиореабилитации пациентов с АН осуществлять на принципах: раннего начала, непрерывности, этапности и пациент-ориентированности для обеспечения более благоприятного течения и исхода заболевания [108,172].

ЕОК \РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *большая часть программ кардиореабилитации выполняется на амбулаторном этапе, который рекомендуется проводить в очном, дистанционном (в домашних условиях с использованием инструментов цифрового и мобильного здравоохранения) или смешанном форматах для увеличения охвата пациентов реабилитационными мероприятиями, повышения приверженности их изменению образа жизни, реабилитационной и лекарственной терапии* [117, 118, 119, 120].

Кардиореабилитация начинается как можно раньше в отделениях интенсивной терапии (если пациент находится в стабильном состоянии). Интенсивность реабилитации зависит от состояния пациента и осложнений в острой фазе заболевания. Рандомизированное контролируемое исследование и систематический анализ показывают, что ранняя мобилизация улучшает физическую функцию (расстояние, пройденное в тесте 6-минутной ходьбы, улучшилось на 54 м) при выписке у пациентов после операции на сердце [121].

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что раннее начало кардиореабилитации улучшило послеоперационную функциональную способность (тест 6-минутной ходьбы), сокращает продолжительность искусственной вентиляции лёгких, зависимость от оксигенотерапии, а также время пребывания в стационаре у пациентов, перенесших плановое кардиохирургическое вмешательство [122, 123].

- **Рекомендуется** для проведения кардиореабилитации пациентов с хронической АН на всех этапах формировать мультидисциплинарную реабилитационную команду с целью определения индивидуальной программы реабилитации и проведения комплекса реабилитационных мероприятий [108,110, 172].

ЕОК \РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** у всех пациентов с АН в рамках программы кардиореабилитации проводить оценку клинического и функционального состояния с целью описания актуальных проблем здоровья пациента, определения функционирования органов и систем, выявления показаний и противопоказаний к реабилитационным мероприятиям и определения результатов реабилитации [110, 124].

ЕОК \РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *для оценки клинического статуса пациента, уровня его функционирования и жизнедеятельности, влияния личностных факторов и факторов окружающей среды рекомендуется использовать стандартизованные и валидные методы диагностики, инструменты оценки по Международной Классификации Функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ)* [108, 125, 126, 127].

- **Рекомендуется** у всех пациентов с АН в рамках программы кардиореабилитации осуществлять контроль и коррекцию (при отклонениях от нормы) факторов риска (массы

тела, уровней АД при АГ, липидов и глюкозы крови при сахарном диабете, ежедневной физической активности, психологических факторов при симптомах тревоги и депрессии, рациона питания по показаниям) и вовлекать в программу по отказу от курения (при курении в любом виде) с целью замедления ухудшения течения заболевания, повышения приверженности лечению и улучшения результатов реабилитации [110, 124, 128, 129].

ЕОК \РКО IIа С (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *при наличии показаний рекомендуется проводить тестирование по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS; The hospital Anxiety and Depression Scale) для выявления симптомов тревоги/депрессии (Приложение Г, таблица ПГ-1).*

- **Рекомендуется** всех пациентов с АН информировать по вопросам, связанным с заболеванием, его лечением и профилактикой; обучать методам самоконтроля и самопомощи с целью повышения приверженности лечебным и реабилитационным вмешательствам, улучшения течения заболевания и качества жизни [110, 130].

ЕОК\РКО I А (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *информирование и обучение пациента рекомендуется проводить в любом доступном формате (индивидуально, в рамках реабилитационного консультирования и/или в «Школе для пациентов с клапанными пороками сердца») в очном или онлайн режиме* [110, 120, 130].

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность проведения нагрузочного тестирования посредством теста с 6-минутной ходьбой пациентам после хирургической коррекции АН на 8-14 день для оценки функционального состояния, выбора оптимального режима физических тренировок и контроля их эффективности [110, 131, 132, 133].

ЕОК \РКО IIа С (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** пациентов с АН после хирургического лечения вовлекать в программы физических тренировок, проводимых в индивидуальном формате и/или в организованных группах в лечебном учреждении или в домашних условиях после обучения и освоения программы с целью улучшения функционального статуса и качества жизни, повышения физической работоспособности [110, 112, 113, 114, 117, 118].

ЕОК \РКО IIа С (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *персонализированная программа физических тренировок у пациентов с АН после хирургического лечения (при отсутствии противопоказаний, Приложении А3-2) формируется в зависимости от этапа кардиореабилитации и включает регулярные физические аэробные (динамические) нагрузки умеренной*

интенсивности (на старте – низкой интенсивности), силовые физические нагрузки от низкой до умеренной интенсивности (по показаниям, для повышения и/или поддержания выносливости или силы мышц нижних конечностей у пациентов с низким риском послеоперационных осложнений, хорошим заживлением раны после стернотомии и не ранее шести недель после операции).

Как у пациентов с АН, перенесших хирургическую операцию, так и у пациентов с АН без хирургического лечения в программу физической реабилитации (при отсутствии противопоказаний) включают комплексы лечебной гимнастики с дыхательными упражнениями, тренировку инспираторных мышц с использованием дыхательных тренажеров (по показаниям) и другие дыхательные техники (по показаниям), ходьбу. Для безопасности программы физической реабилитации рекомендуется осуществлять мониторинг состояния пациента (жалобы, клинические симптомы, уровень АД, частоты сердечных сокращений и ЭКГ – по показаниям), оценивать уровень физического напряжения по шкале Борга (Borg Rating of Perceived Exertion, Borg RPE) в процессе тренировки (Приложение Г, таблица ПГ-3) [110, 131].

- **Рекомендуется** направление пациентов, перенесших хирургическую коррекцию АН, в санаторно-курортные учреждения кардиологического профиля (низкогорные, равнинные, приморские курорты) для проведения комплексной медицинской реабилитации, включающей физическую реабилитацию (терренкуры, гидротерапию, бальнеотерапию), психологическую реабилитацию, диетотерапию, климатотерапию с целью улучшения функционального статуса и качества жизни, повышения физической работоспособности [134, 135, 136, 137, 138, 139].

ЕОК \РКО IIа С (УУР С, УДД 5)

Комментарий: *показанием к санаторно-курортному лечению является ревматический аортальный порок при ХСН IIА стадии (ФК II) без прогностически неблагоприятных нарушений сердечного ритма и проводимости, без признаков активности ревматического процесса, без приступов стенокардии [140].*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение

- Всем пациентам с АН, а также после протезирования АК **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 [19, 20, 110].

ЕОК\РКО I C (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** при динамическом наблюдении пациента с АН оценивать изменения АН, клинического статуса, функции и размеров ЛЖ, толерантности к физической нагрузке для ранней диагностики осложнений [11, 13, 15, 17].

ЕОК/РКО I C (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *бессимптомные пациенты с легкой АН, отсутствием расширения и систолической дисфункции ЛЖ, легочной гипертензии могут совершать визиты к кардиологу с периодичностью 1 раз в год. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости обращения к врачу сразу при изменении (ухудшении) симптомов. Ежегодная ЭхоКГ является обязательной даже при отсутствии клинических данных в пользу прогрессирования АН. У пациентов с умеренной АН клиническая оценка, включая ЭхоКГ, должна выполняться ежегодно или чаще, при появлении новых симптомов*.

- **Рекомендуется** наблюдение (осмотр, ЭхоКГ) бессимптомных пациентов с тяжелой АН или умеренной АН в сочетании с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%) каждые 6–12 месяцев для ранней диагностики осложнений [11, 13, 15, 17].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *дооперационная фракция выброса ЛЖ является важным предиктором послеоперационной выживаемости у пациентов с тяжелой хронической АН* [8, 72]. *Целесообразно также измерение КСР и индекса КСР ЛЖ при ЭхоКГ в качестве критерия выбора показаний к хирургической коррекции бессимптомной АН. Если у пациентов появляются клинические симптомы, операция необходима, даже если систолическая функция и размеры ЛЖ находятся в пределах нормы* [13, 17].

- Выполнение ЭхоКГ **рекомендуется** для динамического наблюдения асимптомных пациентов с ранее диагностированным АН: каждый 6 -12 месяцев для тяжелого АН, каждые 1–2 года – для умеренного АН, каждые 3–5 лет – для легкого АН [12,13].

ЕОК\РКО I A (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** первый осмотр пациентов, перенесших хирургическую коррекцию порока, через 2–4 недели после выписки из стационара с выполнением ЭхоКГ, если не проводилась при выписке для ранней диагностики осложнений [13, 17, 19, 110, 111].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *обследование включает:*

- *Трансторакальную ЭхоКГ;*
- *Регистрацию электрокардиограммы (12 отведений);*
- *Прицельную рентгенографию органов грудной клетки в 2 проекциях (прямая и левая боковая);*
- *Клинический анализ крови;*
- *Биохимический анализ крови;*
- *Определение уровня МНО (в случае терапии АВК);*
- *Визуализирующее исследование восходящей аорты (КТА либо МРТ сердца и магистральных сосудов в случае сопутствующего вмешательства на ВА).*

Если пациент оперирован по поводу инфекционного эндокардита, визит к врачу необходимо назначать после окончания курса антибиотикотерапии (при необходимости использования визуализирующих методов диагностики – МРТ сердца с контрастированием) [110, 125].

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа мочи и общего (клинического) анализа крови с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов у всех пациентов с АН, а также после протезирования АК в процессе динамического наблюдения не менее 1 раза в год [12].

ЕОК/РКО I C (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня калия, натрия, глюкозы, креатинина, общего белка, мочевины, общего билирубина, определение активности АЛТ и АСТ в крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, С-реактивного белка в крови) для оценки почечной и печеночной функции, исключения воспаления; исследование уровня общего холестерина крови, уровня ХсЛНП и ТГ с целью выявления фактора риска сопутствующего атеросклероза и при необходимости коррекции терапии у всех пациентов с АН и после протезирования АК в процессе динамического наблюдения не менее 1 раза в год [12].

ЕОК/РКО IIa C (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови всем

пациентам с АН и после протезирования АК при необходимости с целью стратификации риска летальности [12, 38, 45].

ЕОК/РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с АН и после протезирования АК **рекомендуется** регистрация ЭКГ в покое, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных 1 раз в год при контрольном визите и дополнительно — при появлении аритмии, а также при назначении/изменении лечения, влияющего на внутрисердечную электрическую проводимость [20, 158].

ЕОК\РКО I C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки по строгим показаниям и при проведении профилактических осмотров у пациентов с АН и после ПАК [20].

ЕОК/РКО I B (УУР С, УДД 5)

- Для решения вопроса о направлении пациентов с АН на ЭхоКГ, ЧП ЭхоКГ, МРТ, КТ, КАГ и на другие визуализирующие исследования **рекомендуется** проводить консультацию врача-кардиолога [20].

ЕОК\РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** осмотр врача-кардиолога, в случае отсутствия - врача-терапевта или врача общей практики, 2 раза в год пациентов с выраженным (тяжелым) клапанным пороком сердца, остальные пациенты осматриваются ежегодно [13, 19, 111].

ЕОК \РКО I C (УУР С, УДД 5)

- После первичного послеоперационного обследования **рекомендуется** наблюдение и обследование пациента с АН повторно (с выполнением ЭхоКГ) через 6 и 12 месяцев и затем ежегодно при неосложненном клиническом течении [12, 13, 19, 111].

ЕОК/РКО IIa C (УУР С, УДД 5)

- **Рекомендуется** послеоперационное клиническое обследование раз в год с выполнением ЭхоКГ при отсутствии изменений в клиническом статусе либо чаще в случае изменений клинической симптоматики для профилактики и ранней диагностики осложнений [13, 111,159].

ЕОК\РКО I C (УУР С, УДД 5)

- Пациентам, перенесшим «открытую» хирургическую реконструкцию грудной аорты, **рекомендуется** выполнение КТА грудной аорты в течение первого месяца от момента выполнения процедуры, затем ежегодно в течение первых 2 лет после оперативного лечения и далее при стабильном состоянии аорты каждые 5 лет [164].

ЕОК\РКО I B (УДД 5, УУР C)

<u>Профилактика</u>

- **Рекомендуется** антибактериальная терапия для профилактики обострения ревматической лихорадки у пациентов с ревматическим АС [13, 17, 28, 61, 62, 141].

ЕОК/РКО I A (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *рекомендуется профилактическое назначение антибиотиков пенициллинового ряда в течение 10 лет после последнего обострения ревматической лихорадки или до достижения 40 лет. Пациенты, которые имели одну ревматическую атаку, имеют высокий риск повторных обострений ревматизма. У страдающих ревмокардитом повышена склонность к повторным ревматическим атакам, в связи, с чем их вторичная профилактика имеет большое клиническое значение, предупреждая прогрессирование порока, декомпенсацию ХСН, тромбоэмболические события в магистральные сосуды. Непрерывная антибактериальная профилактика, в совокупности с установлением лабораторно подтвержденного этиологического агента ревматизма, доказала свою эффективность. Пожизненная профилактика показана пациентам с АН высокого риска (носительство стрептококка группы А)*

- Всем пациентам, которым имплантирован механический клапан, **рекомендуется** прием АВК пожизненно под контролем МНО для профилактики тромбоэмболических осложнений [13, 68].

ЕОК\РКО I B (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** выполнять определение МНО после ПАК при контрольном визите на этапе подбора дозы не менее 1 раза в 3-4 дня, далее при подобранной дозе АВК 1 раз в 3-4 недели [13, 68].

ЕОК \РКО I C (УУР C, УДД 5)

- Всем пациентам на терапии АВК **рекомендуется** самоконтроль МНО при условии предшествовавшего соответствующего обучения в школе пациента и осуществления врачебного контроля (дистанционный мониторинг лабораторного показателя или регулярные посещения врача) [13, 68, 172,177].

ЕОК\РКО I B (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется поддерживать** МНО на уровне 2,5 (в диапазоне от 2,0 до 3,0) у пациентов с имплантированным механическим клапаном, не имеющих факторов риска тромбоэмболических осложнений и на уровне 3,0 (в диапазоне 2,5-3,5) при наличии одного и более факторов (таблица ПБ-3, приложение Б)) [13, 68, 172,177].

ЕОК\РКО I B (УУР C, УДД 5)

Комментарии: *тромбоэмболии в анамнезе, ФП, гиперкоагуляция, венозный тромбоз, выраженная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 35%).*

- Пациентам, принимающим АВК **рекомендуется** прекратить прием препарата по крайней мере за 4 дня до планового некардиального хирургического вмешательства, ассоциированного с высоким риском развития послеоперационных осложнений и смерти с достижением МНО <1,5, и возобновить лечение АВК в течение 24 ч после операции при отсутствии противопоказаний [172,182-184].

ЕОК\РКО I B (УУР B, УДД 1)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность прерывания и возобновления приема АВК с использованием «терапии моста» у пациентов с механическим протезом аортального клапана с наличием факторы риска тромбоэмболических событий перед некардиальными хирургическими вмешательствами, ассоциированными с высоким риском развития послеоперационных осложнений и смерти [172,182-184].

ЕОК\РКО IIa B (УУР B, УДД 1)

- **Рекомендуется** продолжение приема АВК пациентам с механическим протезом аортального клапана при инвазивных вмешательствах с низким риском развития кровотечения (операции на коже; небольшая операция на глазах, включая катаракту; лечение кариеса и удаление зубов; имплантация кардиостимулятора или иных устройств; диагностическая катетеризация сердца; фиброгастроскопия, колоноскопия, бронхоскопия и иные диагностические или терапевтические процедуры на органах мочеполовой системы с низким риском кровотечения) [172,182-184].

ЕОК\РКО I A (УУР B, УДД 1)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность прерывания терапии АВК (за 3–4 дня до операции) и возобновление приема АВК без «терапии моста» у пациентов с механическим

протезом аортального клапана нового поколения и при отсутствии рисков развития тромбоэмболии (механический протез митральной или трикуспидальной позиции, более старые поколения механических протезов клапанов сердца независимо от локализации, наследственные или приобретенные состояния, сопровождающиеся гиперкоагуляцией, дисфункция левого желудочка) как способ уменьшения кровотечений после некардиальных хирургических вмешательств или инвазивных процедур, ассоциированных с высоким риском развития послеоперационных осложнений и смерти [172,185-188].

ЕОК\РКО IIb B (УУР B, УДД 2)

- Для профилактики инфекционного эндокардита **рекомендуется** антибактериальная терапия перед стоматологическими вмешательствами всем пациентам с механическими и биологическими клапанами согласно действующим клиническим рекомендациям «Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств» [12,160].

ЕОК/РКО IIa B (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** информирование пациентов с АН о профилактике развития инфекционного эндокардита, включающей в себя кожную и зубную гигиену, санацию ротовой полости не реже 1 р/год, своевременную дезинфекцию ран, лечение хронических очагов бактериальной инфекции.

ЕОК/РКО IIa B (УУР C, УДД 5)

- Пациентам после ПАК и с дисфункцией ЛЖ **рекомендуется** проведение медикаментозной терапии сердечной недостаточности согласно действующим клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность» [7, 13, 28, 142, 143].

ЕОК \РКО I C (УУР C, УДД 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с протезированным АК ежегодная сезонная вакцинация против гриппа, особенно настоятельно — лицам пожилого возраста (в отсутствие абсолютных противопоказаний) для профилактики повторных ССО и улучшения качества жизни [20].

ЕОК \РКО I C (УУР C, УДД 5)

6. Организация медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- Всем пациентам с подозрением на острую АН на фоне острого расслоения аорты или ИЭ **рекомендуется** экстренная госпитализация в стационар с возможностью кардиохирургического лечения для верификации диагноза, выявления осложнений, лечения и улучшения прогноза для жизни [13].

ЕОК \РКО I C (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *поскольку подобным больным может потребоваться углубленная дифференциальная диагностика, оптимальной является их госпитализация в многопрофильный стационар с возможностью экстренной диагностики и лечения острой клапанной и иной патологии. Особое внимание следует обращать на пациентов с проявлениями застойной сердечной недостаточности, сохраняющихся в покое, с сердечной астмой, гипотензией и перенесенными синкопальными состояниями.*

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- Пациентов с АН **рекомендуется** выписывать из стационара при условии клинической стабилизации состояния и реализации выбранной стратегии лечения для профилактики осложнений и улучшения прогноза для жизни [13].

ЕОК \РКО I C (УУР С, УДД 5)

Комментарии: *после реализации стратегии лечения рекомендовано выписывать пациентов на амбулаторный этап с обязательными последующими профилактическими осмотрами.*

- После клинической стабилизации пациента, если в период его нахождения в стационаре было выявлено иное основное заболевание, требующее приоритетной госпитализации, пациента **рекомендуется** перевести в профильное отделение для верификации диагноза, выявления осложнений, лечения и улучшения прогноза для жизни [13].

ЕОК \РКО I C (УУР С, УДД 5)

7. Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым при аортальной недостаточности (коды по МКБ - 10: I35.1/Q23.1/Q23.8/Q23.9/I06.1)

№	Критерии качества	ЕОК	УДД	УУР	Да/нет
1	Выполнены прием (консультация) врача-кардиолога первичный и (или) прием (консультация) врача сердечно-сосудистого хирурга первичный (при установлении диагноза)	ЕОК/РКО I B	1	B	да/нет

2	Выполнена регистрация электрокардиограммы (при диспансерном наблюдении)	ЕОК/РКО I B	2	C	да/нет
3	Выполнена рентгенография грудной клетки прицельная (при планировании хирургического лечения)	ЕОК/РКО I B	4	C	да/нет
4	Выполнена эхокардиография трансторакальная (при установлении диагноза и (или) при диспансерном наблюдении)	ЕОК/РКО I A	1	B	да/нет
5	Выполнен общий (клинический) анализ крови базовый с подсчетом лейкоцитарной формулы (при диспансерном наблюдении не реже 1 раза в год)	ЕОК/РКО I C	1	C	да/нет
6	Выполнены исследования калия в крови, исследования натрия в крови, исследования хлора в крови, исследование глюкозы в крови, исследования креатинина в крови, исследования общего белка в крови, исследования альбумина в крови, исследование мочевины, исследование общего билирубина в крови, исследование активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование С-реактивного белка в крови	ЕОК/РКО I C	1	C	да/нет
8	Выполнен осмотр оперированных пациентов и эхокардиография не позже, чем через 2-4 недели после вмешательства, если не проводилась при выписке для ранней диагностики осложнений)	ЕОК/РКО I C	1	C	да/нет
9	Выполнен контроль международного нормализированного отношения после протезирования аортального клапана при контрольном визите на этапе подбора дозы не менее 1 раза в 3-4 календарных дня, далее при подобранной дозе антагониста витамина К 1 раз в 3-4 недели	ЕОК\РКО I A	1	A	да/нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при аортальной недостаточности (коды по МКБ - 10: I35.1/Q23.1/Q23.8/Q23.9/I06.1)

№	Критерии качества	ЕОК	УДД	УУР	Да/нет
1	Выполнена регистрация электрокардиограммы (при планировании хирургического лечения и перед выпиской из стационара)	ЕОК/РКО I B	2	C	да/нет

2	Выполнена рентгенография грудной клетки прицельная (при планировании хирургического лечения)	ЕОК/РКО I B	4	C	да/нет
3	Выполнена эхокардиография (при планировании и (или) выполнении хирургического лечения и перед выпиской из стационара)	ЕОК/РКО I A	1	B	да/нет
4	Выполнен общий (клинический) анализ крови базовый с подсчетом лейкоцитарной формулы (при планировании хирургического лечения и (или) перед выпиской из стационара)	ЕОК/РКО I C	1	C	да/нет
5	Выполнены исследования калия в крови, исследования натрия в крови, исследования хлора в крови, исследование глюкозы в крови, исследования креатинина в крови, исследования общего белка в крови, исследования альбумина в крови, исследование мочевины, исследование общего билирубина в крови, исследование активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование С-реактивного белка в крови	ЕОК/РКО I C	1	C	да/нет
6	Выполнена коронарная ангиография или оценена ранее выполненная (не позднее 6 месяцев) при планировании хирургического лечения (пациенты старше 40 лет, при анамнезе и (или) симптомах ишемической болезни сердца, при наличии признаков ишемии миокарда, при снижении фракции выброса левого желудочка <50%, при наличии одного и более факторов риска ишемической болезни сердца и (или) постлучевом поражении)	ЕОК/РКО I C	1	B	да/нет
7	Выполнено вмешательство на аортальном клапане (пластика аортального клапана в условиях искусственного кровообращения, или протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения, или эндоваскулярное протезирование аортального клапана) в случае наличия соответствующих медицинских показаний и отсутствия медицинских противопоказаний	ЕОК/РКО I A	1	B	да/нет
8	Выполнен контроль международного нормализированного отношения после	ЕОК\РКО I A	1	A	да/нет

	протезирования аортального клапана при контрольном визите на этапе подбора дозы не менее 1 раза в 3-4 календарных дня, далее при подобранной дозе антагониста витамина К 1 раз в 3-4 недели				

Список литературы

1 Bekeredjian R, Grayburn PA. Valvular heart disease: aortic regurgitation. Circulation. 2005;112(1):125-34.

2 Maurer G. Aortic regurgitation. Heart (British Cardiac Society). 2006;92(7):994-1000.

3 Weiss RM, Miller JD, Heistad DD. Fibrocalcific aortic valve disease: opportunity to understand disease mechanisms using mouse models. Circulation research. 2013;113(2):209-22.

4 Esmaeilzadeh M, Alimi H, Maleki M, Hosseini S. Aortic valve injury following blunt chest trauma. Research in cardiovascular medicine. 2014;3(3):e17319.

5 Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Старчик Д.А., Суворов В.В., Кривощеков Е.В., Шихвердиев Н.Н., et al. Геометрические и морфологические характеристики корня аорты в норме и при недостаточности аортального клапана. Хирургия Журнал им НИ Пирогова. 2018(5):4-12.

6 Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology. 2010;11(3):223-44.

7 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. Circulation. 2014;129(23):2440-92.

8 Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. Circulation. 2002;106(21):2687-93.

9 Sambola A, Tornos P, Ferreira-Gonzalez I, Evangelista A. Prognostic value of preoperative indexed end-systolic left ventricle diameter in the outcome after surgery in patients with chronic aortic regurgitation. American heart journal. 2008;155(6):1114-20.

10 Stefano G, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. Prevalence of unsuspected and significant mitral and aortic regurgitation. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2008;21(1):38-42

11 Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: A report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2017;30(4):303-71.

12 Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. Circulation. 2021;143(5):e72-e227.

13 Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 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.

14 Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2015;28(2):119-82.

15 Doherty JU, Kort S, Mehran R, Schoenhagen P, Soman P. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 appropriate use criteria for multimodality imaging in valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology appropriate use criteria task force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and

Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(13):1647-72.

16 de Kerchove L, El Khoury G. Anatomy and pathophysiology of the ventriculo-aortic junction: implication in aortic valve repair surgery. Annals of cardiothoracic surgery. 2013;2(1):57-64.

17 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, 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. Journal of the American College of Cardiology. 2017.

18 Attenhofer Jost CH, Turina J, Mayer K, Seifert B, Amann FW, Buechi M, et al. Echocardiography in the evaluation of systolic murmurs of unknown cause. The American journal of medicine. 2000;108(8):614-20.

19 Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European heart journal. 2017;38(36):2739-91.

20 Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание. Шляхто ЕВ, editor. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 816 р.

21 Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. American heart journal. 2005;150(3):513-5.

22 Stout KK, Verrier ED. Acute valvular regurgitation. Circulation. 2009;119(25):3232-41.

23 Bruckner BA, Reardon MJ. Bicuspid aortic valve and associated aortopathy: surgical considerations. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2010;6(1):29-32.

24 Agozzino L, Falco A, De Luca Tupputi Schinosa L, De Vivo F, Esposito S, Cotrufo M. Surgical pathology of the aortic valve: a morphologic study on 912 surgically excised valves. Giornale italiano di cardiologia. 1992;22(10):1169-77.

25 Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, Bonow RO. Valvular heart disease: diagnosis and management. Mayo Clinic proceedings. 2010;85(5):483-500.

26 Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2007;133(5):1226-33.

27 Angelini A, Ho SY, Anderson RH, Devine WA, Zuberbuhler JR, Becker AE, et al. The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having two leaflets. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1989;98(3):362-7.

28 McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 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. 2021;42(36):3599-726.

29 Graffeo JM, Persaud H. Aortic regurgitation. Journal of the American Academy of PAs. 2017;30(8):47-8.

30 Oztunç F, Babaoğlu K, Yilmaz E, Demir T, Ahunbay G. Predictive value of cardiothoracic ratio as a marker of severity of aortic regurgitation and mitral regurgitation. Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology. 2007;7(2):146-9.

31 Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. European heart journal cardiovascular Imaging. 2013;14(7):611-44.

32 Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, Iung B, Otto CM, Tornos P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper--heart valve clinics: organization, structure, and experiences. European heart journal. 2013;34(21):1597-606.

33 Magne J, Cosyns B, Popescu BA, Carstensen HG, Dahl J, Desai MY, et al. Distribution and prognostic significance of left ventricular global longitudinal strain in asymptomatic significant aortic stenosis: an individual participant data meta-analysis. JACC Cardiovascular imaging. 2019;12(1):84-92.

34 Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2014;35(41):2873-926.

35 Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, Gleason TG, Girdauskas E, Ikonomidis JS, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic

valve-related aortopathy: Full online-only version. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2018;156(2):e41-e74.

36 Kammerlander AA, Wiesinger M, Duca F, Aschauer S, Binder C, Zotter Tufaro C, et al. Diagnostic and prognostic utility of cardiac magnetic resonance imaging in aortic regurgitation. JACC Cardiovascular imaging. 2019;12(8 Pt 1):1474-83.

37 Amsallem M, Ou P, Milleron O, Henry-Feugeas MC, Detaint D, Arnoult F, et al. Comparative assessment of ascending aortic aneurysms in Marfan patients using ECG-gated computerized tomographic angiography versus trans-thoracic echocardiography. International journal of cardiology. 2015;184:22-7.

38 Freeman LA, Young PM, Foley TA, Williamson EE, Bruce CJ, Greason KL. CT and MRI assessment of the aortic root and ascending aorta. AJR American journal of roentgenology. 2013;200(6):W581-92.

39 Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56(4):278-87.

40 Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, Clavel MA, Newby DE, Dweck MR. Imaging and impact of myocardial fibrosis in aortic stenosis. JACC Cardiovascular imaging. 2019;12(2):283-96.

41 Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European heart journal. 2019;40(2):87-165.

42 STS Short-term / Operative Risk Calculator Adult Cardiac Surgery Database - All Procedures https://acsdriskcalc.research.sts.org/

43 EuroSCORE is the world's best-known cardiac surgery risk stratification model https://euroscore.org/

44 Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. European heart journal. 2013;34(1):22-9.

45 Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V, Kurlansky PA, Furnary AP, Cleveland JC, Jr., et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 adult cardiac surgery risk models: part 1-background, design considerations, and model development. The Annals of thoracic surgery. 2018;105(5):1411-8.

46 Kundi H, Popma JJ, Reynolds MR, Strom JB, Pinto DS, Valsdottir LR, et al. Frailty and related outcomes in patients undergoing transcatheter valve therapies in a nationwide cohort. European heart journal. 2019;40(27):2231-9.

47 Hosler QP, Maltagliati AJ, Shi SM, Afilalo J, Popma JJ, Khabbaz KR, et al. A practical two-stage frailty assessment for older adults undergoing aortic valve replacement. J Am Geriatr Soc. 2019;67(10):2031-7.

48 Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. Lancet (London, England). 2019;394(10206):1376-86.

49 Goldfarb M, Lauck S, Webb JG, Asgar AW, Perrault LP, Piazza N, et al. Malnutrition and mortality in frail and non-frail older adults undergoing aortic valve replacement. Circulation. 2018;138(20):2202-11.

50 Yanagisawa R, Tanaka M, Yashima F, Arai T, Kohno T, Shimizu H, et al. Frequency and consequences of cognitive impairment in patients underwent transcatheter aortic valve implantation. The American journal of cardiology. 2018;122(5):844-50.

51 Abramowitz Y, Kazuno Y, Chakravarty T, Kawamori H, Maeno Y, Anderson D, et al. Concomitant mitral annular calcification and severe aortic stenosis: prevalence, characteristics and outcome following transcatheter aortic valve replacement. European heart journal. 2017;38(16):1194-203.

52 Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Porcelain aorta: a comprehensive review. Circulation. 2015;131(9):827-36.

53 Puri R, Iung B, Cohen DJ, Rodés-Cabau J. TAVI or No TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. European heart journal. 2016;37(28):2217-25.

54 Gunter RL, Kilgo P, Guyton RA, Chen EP, Puskas JD, Cooper WA, et al. Impact of preoperative chronic lung disease on survival after surgical aortic valve replacement. The Annals of thoracic surgery. 2013;96(4):1322-8.

55 Allende R, Webb JG, Munoz-Garcia AJ, de Jaegere P, Tamburino C, Dager AE, et al. Advanced chronic kidney disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights on clinical outcomes and prognostic markers from a large cohort of patients. European heart journal. 2014;35(38):2685-96.

56 Tirado-Conte G, Rodés-Cabau J, Rodríguez-Olivares R, Barbanti M, Lhermusier T, Amat-Santos I, et al. Clinical outcomes and prognosis markers of patients with liver disease

undergoing transcatheter aortic valve replacement: a propensity score-matched analysis. Circ Cardiovasc Interv. 2018;11(3):e005727.

57 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal. 2016;37(27):2129-200.

58 Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. The New England journal of medicine. 2014;371(22):2061-71.

59 Forteza A, Evangelista A, Sanchez V, Teixido-Tura G, Sanz P, Gutierrez L, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. European heart journal. 2016;37(12):978-85.

60 Nadeau-Routhier C, Marsit O, Beaudoin J. Current Management of Patients with Severe Aortic Regurgitation. Current treatment options in cardiovascular medicine. 2017;19(2):9.

61 Yang LT, Michelena HI, Scott CG, Enriquez-Sarano M, Pislaru SV, Schaff HV, et al. Outcomes in chronic hemodynamically significant aortic regurgitation and limitations of current guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(14):1741-52

62 Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation. 2009;119(11):1541-51.

63 Elder DH, Wei L, Szwejkowski BR, Libianto R, Nadir A, Pauriah M, et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(20):2084-91.

64 Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21(10):1169-86.

65 Otto CM. Heartbeat: beta-blockers for aortic regurgitation. Heart (British Cardiac Society). 2016;102(3):165-7.

66 Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. European heart journal. 2013;34(45):3491-500.

67 Mullen M, Jin XY, Child A, Stuart AG, Dodd M, Aragon-Martin JA, et al. Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomised trial. Lancet (London, England). 2019;394(10216):2263-70.

68 Heneghan C, Ward A, Perera R, Bankhead C, Fuller A, Stevens R, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet (London, England). 2012;379(9813):322-34.

69 Шпилевой Н.Ю., Вавилов П.А., Белова А.Э. Непосредственные и отдаленные результаты протезирования аортального клапана современными двустворчатыми протезами On-X и МедИнж-2. Российский медицинский журнал. 2011;17(4):22-7.

70 Вавилов П.А. Искусственный клапан сердца «МедИнж-2»: 10-летний опыт клинического применения. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010;12(3):29-35.

71 Laffort P, Roudaut R, Roques X, Lafitte S, Deville C, Bonnet J, et al. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. Journal of the American College of Cardiology. 2000;35(3):739-46.

72 Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. European heart journal. 2020;42(5):373-498.

73 Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. Heart (British Cardiac Society). 2019;105(18):1432-6.

74 Duan L, Doctor JN, Adams JL, Romley JA, Nguyen LA, An J, et al. Comparison of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic heart valves. The American journal of cardiology. 2021;146:22-8.

75 Pasciolla S, Zizza LF, Le T, Wright K. Comparison of the efficacy and safety of direct oral anticoagulants and warfarin after bioprosthetic valve replacements. Clin Drug Investig. 2020;40(9):839-45.

76 Russo V, Carbone A, Attena E, Rago A, Mazzone C, Proietti R, et al. Clinical benefit of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic heart valves. Clin Ther. 2019;41(12):2549-57.

77 Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2018;53(1):5-33.

78 Raffaele De Caterina R, Agewall S, Andreotti F, Angiolillo DJ, Bhatt DL, Byrne RA, Collet JP, Eikelboom J, Fanaroff AC, Gibson CM, Goette A, Hindricks G, Lip GYH, Potpara T, Thiele H, Lopes RD, Galli M. Great Debate: Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting should be limited to 1 week. Eur Heart J. 2022;43(37):3512-3527.

79 Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Archives of internal medicine. 2010;170(16):1433-41.

80 Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler-Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(5):1012-7.

81 Bhudia SK, McCarthy PM, Kumpati GS, Helou J, Hoercher KJ, Rajeswaran J, et al. Improved outcomes after aortic valve surgery for chronic aortic regurgitation with severe left ventricular dysfunction. Journal of the American College of Cardiology. 2007;49(13):1465-71.

82 Fiedler AG, Bhambhani V, Laikhter E, Picard MH, Wasfy MM, Tolis G, et al. Aortic valve replacement associated with survival in severe regurgitation and low ejection fraction. Heart (British Cardiac Society). 2018;104(10):835-40.

83 de Meester C, Gerber BL, Vancraeynest D, Pouleur AC, Noirhomme P, Pasquet A, et al. Do guideline-based indications result in an outcome penalty for patients with severe aortic regurgitation? JACC Cardiovascular imaging. 2019;12(11 Pt 1):2126-38.

84 Mastrobuoni S, de Kerchove L, Navarra E, Watremez C, Vancraeynest D, Rubay J, et al. Long-term experience with valve-sparing reimplantation technique for the treatment of aortic aneurysm and aortic regurgitation. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2019;158(1):14-23.

85 El Khoury G, de Kerchove L. Principles of aortic valve repair. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2013;145(3 Suppl):S26-9.

86 Yacoub MH, Fagan A, Pillai R, Radleysmith R, et al. Results of a new valve conserving operation for treatment of aneurysms or acute dissection of the aortic root. Journal of the American College of Cardiology. 1983;1:708, ISSN: 0735-1097

87 David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992 Apr;103(4):617-21; discussion 622. PMID: 1532219

88 Sarsam MA, Yacoub M. Remodeling of the aortic valve anulus. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993 Mar;105(3):435-8. PMID: 8445922

89 Fu Y, Guidoin R, De Paulis R, Lin J, Li B, Wang L, et al. The Gelweave Valsalva graft to better reconstruct the anatomy of the aortic root. Journal of long-term effects of medical implants. 2016;26(2):97-121.

90 Lansac E, Di Centa I, Sleilaty G, Lejeune S, Khelil N, Berrebi A, et al. Long-term results of external aortic ring annuloplasty for aortic valve repair. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2016;50(2):350-60.

91 Urbanski PP, Zhan X, Hijazi H, Zacher M, Diegeler A. Valve-sparing aortic root repair without down-sizing of the annulus. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2012;143(2):294-302.

92 Hess PJ Jr, Klodell CT, Beaver TM, Martin TD The Florida Sleeve: a new technique for aortic root remodeling with preservation of the aortic valve and sinuses. Ann. Thorac. Surg. 2005; 80: 2: 748–750. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.02.092

93 Чернявский А.М., Альсов С.А., Хван Д.С., Сирота Д.А., Ляшенко М.М. Сравнительная клинико-функциональная оценка клапаносохраняющей операции на корне аорты при

реимплантации корня аорты в протез. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(6):54-8.

94 Чернявский А.М., Сирота Д.А., Альсов С.А., Хван Д.С., Ляшенко М.М. Качество жизни после экстравальвулярного протезирования восходящего отдела аорты протезом с синусами Вальсальвы. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012;2:35-8.

95 Arabkhani B, Mookhoek A, Di Centa I, Lansac E, Bekkers JA, De Lind Van Wijngaarden R, et al. Reported outcome after valve-sparing aortic root replacement for aortic root aneurysm: a systematic review and meta-analysis. The Annals of thoracic surgery. 2015;100(3):1126-31.

96 Lee H, Cho YH, Sung K, Kim WS, Park KH, Jeong DS, et al. Clinical outcomes of root reimplantation and Bentall procedure: propensity score matching analysis. The Annals of thoracic surgery. 2018;106(2):539-47.

97 Schneider U, Feldner SK, Hofmann C, Schope J, Wagenpfeil S, Giebels C, et al. Two decades of experience with root remodeling and valve repair for bicuspid aortic valves. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2017;153(4):S65-s71.

98 Mazzitelli D, Pfeiffer S, Rankin JS, Fischlein T, Choi YH, Wahlers T, et al. A regulated trial of bicuspid aortic valve repair supported by geometric ring annuloplasty. The Annals of thoracic surgery. 2015;99(6):2010-6.

99 Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2015;47(5):847-54.

100 Yao X, Gersh BJ, Holmes DR, Jr., Melduni RM, Johnsrud DO, Sangaralingham LR, et al. Association of surgical left atrial appendage occlusion with subsequent stroke and mortality among patients undergoing cardiac surgery. Jama. 2018;319(20):2116-26.

101 Martín Gutiérrez E, Castaño M, Gualis J, Martínez-Comendador JM, Maiorano P, Castillo L, et al. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2020;57(2):252-62.

102 Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose JJ, Jr., Moskowitz AJ, Voisine P, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. The New England journal of medicine. 2015;372(15):1399-409.

103 Diaz R, Hernandez-Vaquero D, Alvarez-Cabo R, Avanzas P, Silva J, Moris C, et al. Long-term outcomes of mechanical versus biological aortic valve prosthesis: Systematic review and meta-analysis. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2019;158(3):706-14.e18.

104 Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, et al. Mechanical or biologic prostheses for aortic-valve and mitral-valve replacement. The New England journal of medicine. 2017;377(19):1847-57.

105 David TE, Ouzounian M, David CM, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C. Late results of the Ross procedure. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2019;157(1):201-8.

106 Sardo S, Osawa EA, Finco G, Gomes Galas FRB, de Almeida JP, Cutuli SL, Frassanito C, Landoni G, Hajjar LA. Nitric oxide in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018 Dec;32(6):2512-2519. doi: 10.1053/j.jvca.2018.02.003.

107 Tessler J, Bordoni B. Cardiac Rehabilitation. 2022 May 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 30725881.

108 Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. N 778н "О Порядке организации медицинской реабилитации взрослых" Зарегистрировано в Минюсте РФ 25 сентября 2020 г. Регистрационный № 60039 https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74581688/.

109 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cardiac rehabilitation: a national clinical guideline, 2002.

110 Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, 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. European Journal of Preventive Cardiology. 2021; 28:460-495. doi: 10.1177/2047487320913379.

111 Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. Eur Heart J. 2005; 26(22):2463–2471. doi: 10.1093/eurheartj/ehi426.

112 Sibilitz KL, Berg SK, Tang LH, Risom SS, Gluud C, Lindschou J, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults after heart valve surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3:CD010876.doi: 10.1002/14651858.CD010876.pub2.

113 Sire S. Physical training and occupational rehabilitation after aortic valve replacement. Eur Heart J.1987;8:1215-1220. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062195.

114 Ueshima K, Kamata J, Kobayashi N, Saito M, Sato S, Kawazoe K, Hiramori K. Effects of exercise training after open heart surgery on quality of life and exercise tolerance in patients with mitral regurgitation or aortic regurgitation. Jpn Heart J.2004;45(5):789-797. doi: 10.1536/jhj.45.789.

115 Savage PD, Rengo JL, Menzies KE, Ades PA. Cardiac Rehabilitation after Heart Valve Surgery: Comparison with Coronary Artery Bypass Grafting Patients. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2015;35(4):231–237. doi: 10.1097/HCR.0000000000000104.

116 Gladkova MA, Kassirsky GI. Topical problems in rehabilitation following valve replacement. Cor Vasa. 1984;26:394-399.

117 Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, Dalal H, Dean SG, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;6:CD007130. doi: 10.1002/14651858.CD007130.pub4.

118 Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, Brewer LC, Brown TM, Forman DE. Home-based cardiac rehabilitation: a scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. Circulation. 2019;140:e69-e89. doi:10.1161/CIR.0000000000000663.

119 Kraal JJ, Van den Akker-Van Marle ME, Abu-Hanna A, Stut W, Peek N, Kemps HM. Clinical and cost-effectiveness of home-based cardiac rehabilitation compared to conventional, centre-based cardiac rehabilitation: results of the FIT@Home study. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(12):1260-1273. doi:10.1177/2047487317710803.

120 Федеральный закон от 29.07.2017 N 242-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья" https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/716328 44/.

121 Kanejima Y, Shimogai T, Kitamura M, Ishihara K, Izawa KP. Effect of Early Mobilization on Physical Function in Patients after Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2020 Sep 28;17(19):7091. doi: 10.3390/ijerph17197091. PMID: 32998202; PMCID: PMC7578990.

122 Sahar W, Ajaz N, Haider Z, Jalal A. Effectiveness of Pre-operative Respiratory Muscle Training versus Conventional Treatment for Improving Post operative Pulmonary Health after Coronary Artery Bypass Grafting. Pak J Med Sci. 2020 Sep-Oct;36(6):1216-1219.

123 Borregaard B, Dahl JS, Riber LPS, Ekholm O, Sibilitz KL, Weiss M, Sørensen J, Berg SK, Møller JE. Effect of early, individualised and intensified follow-up after open heart valve surgery on unplanned cardiac hospital readmissions and all-cause mortality. Int J Cardiol. 2019 Aug 15;289:30-36. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.056. Epub 2019 Apr 11. PMID: 31006596.

124 Thomas RJ, Balady G, Banka G, Beckie TM, Chiu J, Gokak S, et al. 2018 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Cardiac Rehabilitation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. J Am Coll Cardiol. 2018;71(16):1814-1837.

125 Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А., Вербицкая Е.В., Аронов Д.М., Белкин А.А., Беляев А.Ф., Бодрова Р.А., Бубнова М.Г., Буйлова Т.В., Мальцева М.Н., Мишина И.Е., Нестерин К.В., Никифоров В.В., Прокопенко С.В., Сарана А.М., Стаховская Л.В., Суворов А.Ю., Хасанова Д.Р., Цыкунов М.Б. Применение международной классификации функционирования в процессе медицинской реабилитации. Вестник восстановительной медицины. 2018. № 6 (88). С. 2-77. eLIBRARY ID: 36486374.

126 STS Short-term / Operative Risk Calculator Adult Cardiac Surgery Database - All Procedures https://acsdriskcalc.research.sts.org/

127 European system for cardiac operative risk evaluation https://www.euroscore.org/

128 Sommaruga M, Angelino E, Porta PD, Abatello M, Baiardo G, Balestroni G, et al. Best practice in psychological activities in cardiovascular prevention and rehabilitation: Position Paper. Monaldi Arch Chest Dis. 2018;88(2):966. doi: 10.4081/monaldi.2018.966

129 Visseren FLJ. Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

130 Ambrosetti M, Abreu A, Cornelissen V, Dominique H, Iliou MC, Hareld K, et al. Delphi consensus recommendations on how to provide cardiovascular rehabilitation in the COVID-19 era. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(5):541-557. doi:10.1093/eurjpc/zwaa080. PMID:33624042; PMCID: PMC7717287

131 Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, 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;20:442–467. doi:10.1177/2047487312460484. PMID: 23104970.

132 Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise Standards for Testing and Training A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2013;128:873-934. doi:10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.

133 Opasich C, De Feo S, Pinna GD, Furgi G, Pedretti R, Scrutinio D, Tramarin R. Distance walked in the 6-minute test soon after cardiac surgery: toward an efficient use in the individual patient. Chest. 2004;126(6):1796-1801. doi:10.1378/chest.126.6.1796

134 Oyama J, Kudo Y, Maeda T, Node K, Makino N. Hyperthermia by bathing in a hot spring improves cardiovascular functions and reduces the production of inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure. Heart Vessels. 2013 Mar;28(2):173-8. doi: 10.1007/s00380-011-0220-7. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22231540.

135 The British Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. The BACPR Standards and Core Components for Cardiovascular Disease Prevention and Rehabilitation 2012 (2nd edition). The British Cardiovascular Society 2012.

136 Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, Iliou MC, Pedretti RFE, Schmid JP, Vigorito C, Voller H, Wilhelm M, Piepoli MF, Bjarnason-Wehrens B, Berger T, Cohen-Solal A, Cornelissen V, Dendale P, Doehner W, Gaita D, Gevaert AB, Kemps H, Kraenkel N, Laukkanen J, Mendes M, Niebauer J, Simonenko M, Zwisler AO. 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 May 14;28(5):460-495. doi: 10.1177/2047487320913379. PMID: 33611446.

137 Abraham LN, Sibilitz KL, Berg SK, Tang LH, Risom SS, Lindschou J, Taylor RS, Borregaard B, Zwisler AD. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults after heart valve surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 7;5(5):CD010876. doi: 10.1002/14651858.

138 Sibilitz KL, Berg SK, Tang LH, Risom SS, Gluud C, Lindschou J, Kober L, Hassager C, Taylor RS, Zwisler AD. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults after heart valve surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 21;3:CD010876. doi: 10.1002/1465185

139 Князева Т.А., Бадтиева В.А. Физиобальнеотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Практическое руководство. М. Медпресс-информ, 2008. – 272 с.

140 Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 сентября 2020 г. № 1029н “Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения”.

141 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, 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). European heart journal. 2015;36(44):3075-128.

142 Borer JS, Sharma A. Drug therapy for heart valve diseases. Circulation. 2015;132(11):1038-45.

143 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European heart journal. 2016;37(29):2315-81.

144 Clavel MA, Tribouilloy C, Vanoverschelde JL, Pizarro R, Suri RM, Szymanski C, et al. Association of B-type natriuretic peptide with survival in patients with degenerative mitral regurgitation. Journal of the American College of Cardiology. 2016;68(12):1297-307.

145 Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16006.

146 Lindman BR, Clavel MA, Abu-Alhayja'a R, Côté N, Dagenais F, Novak E, et al. Multimarker approach to identify patients with higher mortality and rehospitalization rate after surgical aortic valve replacement for aortic stenosis. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(21):2172-81.

147 Prihadi EA, Vollema EM, Ng ACT, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Determinants and prognostic implications of left ventricular mechanical dispersion in aortic stenosis. European heart journal cardiovascular Imaging. 2019;20(7):740-8.

148 le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Goffinet C, Vancraeynest D, Van Dyck M, Robert A, et al. Functional anatomy of aortic regurgitation: accuracy, prediction of surgical repairability, and outcome implications of transesophageal echocardiography. Circulation. 2007;116(11 Suppl):I264-9.

149 Maron BJ, Zipes DP, Kovacs RJ. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: preamble, principles, and general considerations: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(21):2343-9.

150 Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi ML, Arias AM, Krauss JG, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(16):1705-14.

151 Рыбка М.М., Хинчагов Д.Я. Протоколы анестезиологического обеспечения кардиохирургических операций, выполняемых при ишемической болезни сердца, патологии клапанного аппарата, нарушениях ритма, гипертрофической кардиомиопатии, аневризмах восходящего отдела и дуги аорты у пациентов различных возрастных групп. Москва: НЦССХ; 2015. 77 р.

152 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. Москва: НМИЦССХ; 2018. 73 р.

153 Landoni G, Lomivorotov VV, Nigro Neto C, Monaco F, Pasyuga VV, Bradic N, et al. Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia for cardiac surgery. New England Journal of Medicine. 2019;380(13):1214-25.

154 Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging†. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. 2016;17(6):589-90.

155 Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, et al. 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.

156. Пугина М.Ю., Гареев Д.А., Коржова М.А., et al. Патоморфологические особенности осложнений у пациентов с бикуспидальным аортальным клапаном. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(3):62-69
157. Irtyuga O, Kopanitsa G, Kostareva A, et al. Application of Machine Learning Methods to Analyze Occurrence and Clinical Features of Ascending Aortic Dilatation in Patients with and without Bicuspid Aortic Valve. J Pers Med. 2022;12(5):794. doi:10.3390/jpm12050794
158. 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
159. 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. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6271.

160. 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
161. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117.
162. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471
163. Skovbo Kristensen, Joachim S et al. “Exploring Drug Re-Purposing for Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms: a Systematic Review and Meta-analysis.” *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* vol. 67,4 (2024): 570-582. doi:10.1016/j.ejvs.2023.11.037
164. Mazzolai, Lucia et al. “2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases.” European heart journal vol. 45,36 (2024): 3538-3700. doi:10.1093/eurheartj/ehae179

165. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162.

166. Gibson, C Michael et al. “Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI.” The New England journal of medicine vol. 375,25 (2016): 2423-2434. doi:10.1056/NEJMoa1611594

167. Pocar, Marco et al. “Predictors of adverse events after surgical ventricular restoration for advanced ischaemic cardiomyopathy.” European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery vol. 37,5 (2010): 1093-100. doi:10.1016/j.ejcts.2009.12.006.

168. Gropper MA, Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen LH, et al. (7 October 2019). Miller's Anesthesia (9th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier. ISBN 978-0-323-61264-7.

169. Çelik, Ahmet et al. “Vaccination of adults with heart failure and chronic heart conditions: Expert opinion.” Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir vol. 46,8 (2018): 723-734. doi:10.5543/tkda.2018.10.5543/tkda.2018.37048

170. Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В., и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(3):6306. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6306.

171. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6110.

172. Praz, F., Borger, M. A., Lanz, J., et al. ESC/EACTS Scientific Document Group (2025). 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*, ehaf194. Advance online publication. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf194

173. Gatti M, Gallone G, Poggi V, Bruno F, Serafini A, Depaoli A, et al. Diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography for the evaluation of obstructive coronary artery disease in patients referred for transcatheter aortic valve implantation: a sys tematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2022;32:5189–200. https://doi.org/10.1007/s00330-022-08603-y

174. Diller GP, Gerwing M, Boroni Grazioli S, De-Torres-Alba F, Radke RM, Vormbrock J, et al. Utility of coronary computed tomography angiography in patients undergoing transcatheter

aortic valve implantation: a meta-analysis and meta-regression based on published data from 7458 pa-tients. J Clin Med 2024;13:631. https://doi.org/10. 3390/jcm13020631

175. Kondoleon NP, Layoun H, Spilias N, Sipko J, Kanaan C, Harb S, et al. Effectiveness of pre-TAVR CTA as a screening tool for significant CAD before TAVR. JACC Cardiovasc Interv 2023;16:1990–2000. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.05.030
176. Chieffo A, Giustino G, Spagnolo P, Panoulas VF, Montorfano M, Latib A, et al. Routine screening of coronary artery disease with computed tomographic coronary angiography in place of invasive coronary angiography in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. Circ Cardiovasc Interv 2015;8:e002025. https://doi.org/10.1161/circinterventions.114.002025
177. Иртюга О. Б., Ляпина И. Н., Воробьева Н.А., и др. Ключевые аспекты организации работы школы для пациентов, принимающих антагонисты витамина К. Согласованное мнение экс-пертов Российский кардиологический журнал 2025;30(9):6529. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6529 ISSN 1560-4071
178. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. N Engl J Med 2020;383:1447–57. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017815
179. Jiang, Yefan et al. “Mechanical versus Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Middle-Aged Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis.” Journal of cardiovascular development and disease vol. 10,2 90. 20 Feb. 2023, doi:10.3390/jcdd10020090

180. Tasoudis, Panagiotis T et al. “Mechanical versus bioprosthetic valve for aortic valve replace-ment: systematic review and meta-analysis of reconstructed individual participant data.” European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery vol. 62,1 (2022): ezac268. doi:10.1093/ejcts/ezac268
181. Leviner, Dror B et al. “Mechanical vs Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Patients Younger Than 70 Years of Age: A Hazard Ratio Meta-analysis.” The Canadian journal of cardiolo-gy vol. 38,3 (2022): 355-364. doi:10.1016/j.cjca.2021.12.008
182. Engelen ET, Schutgens RE, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJJ, van Galen KPM. Antifibrino-lytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants under going minor oral sur-gery or dental extractions. Cochrane Database Syst Rev 2018;7: CD012293. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012293.pub2
183. Makuloluwa AK, Tiew S, Briggs M. Peri-operative management of ophthalmic patients on an-ti-thrombotic agents: a literature review. Eye (Lond) 2019;33:1044–59. https://doi.org/10.1038/s41433-019-0382-6

184. Nagata N, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Watanabe K, Akiyama J, et al. Therapeutic en-doscopy-related GI bleeding and thromboembolic events in patients using warfarin or direct oral anticoagulants: results from a large nationwide database analysis. Gut 2018;67:1805–12. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313999

185. Dohler I, Roder D, Schlesinger T, Nassen CA, Germer CT, Wiegering A, et al. Risk-adjusted perioperative bridging anticoagulation reduces bleeding complications without increasing thrombo-embolic events in general and visceral surgery. BMC Anesthesiol 2023;23:56. https://doi.org/10.1186/s12871-023-02017-z

186. Shah S, Nayfeh T, Hasan B, Urtecho M, Firwana M, Saadi S, et al. Perioperative man agement of vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. Chest 2023;163:1245–57. https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.11. 032

187. Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, Lazo-Langner A, Kearon C, Bates SM, et al. Postopera-tive low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thrombo-embolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial. BMJ 2021;373:n1205. https://doi.org/10.1136/bmj.n1205

188. Kuo HC, Liu FL, Chen JT, Cherng YG, Tam KW, Tai YH. Thromboembolic and bleed ing risk of periprocedural bridging anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol 2020;43:441–9. https://doi.org/10.1002/clc.23336

189. Mathias S., Nayak U.S., Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. Arch Phys Med Rehabil. 1986 Jun;67(6):387-9. PMID: 3487300.

190. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1983;67 (6):361–370. doi:10.1111/j.16000447.1983.tb09716.x.

191. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc. 1982;14:377-381.

192. Borg G.A. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. ScandJWorkEnvironHealth. 1990;16 (Suppl 1):55–58.

193. Eleid MF, Nkomo VT, Pislaru SV, Gersh BJ. Valvular Heart Disease: New Concepts in Pathophysiology and Therapeutic Approaches. Annu Rev Med. 2023 Jan 27;74:155-170.

194. Tsurumi H, Kusunose K. Atrial fibrillation in chronic aortic regurgitation: the missing link in prognosis and surgical timing. Heart. 2025 Aug 11:heartjnl-2025-326727.

195. Zhang H, El-Am EA, Thaden JJ, Pislaru SV, Scott CG, Krittanawong C, Chahal AA, Breen TJ, Eleid MF, Melduni RM, Greason KL, McCully RB, Enriquez-Sarano M, Oh JK, Pellikka PA, Nkomo VT. Atrial fibrillation is not an independent predictor of outcome in patients with aortic stenosis. Heart. 2020 Feb;106(4):280-286.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Председатели рабочей группы:

1. Бокерия Л.А., академик РАН (Москва) АССХ
2. Успенский В.Е., д.м.н. (Санкт-Петербург) РКО, АССХ
3. Куц Э.В., д.м.н. (Москва) АССХ
4. Иртюга О.Б., д.м.н. (Санкт-Петербург) РКО

Члены рабочей группы:

5. Александрова С.А., к.м.н. (Москва) РОРР
6. Алекян Б.Г., академик РАН (Москва) Председатель РНО РДиЛ
7. Амирагов Р.А., к.м.н. (Москва) АССХ
8. Аронов Д.М., д.м.н., профессор (Москва) РКО, РосОКР
9. Асатрян Т.В., к.м.н. (Москва) АССХ
10. Бабакехян М.В., (Санкт-Петербург) РКО
11. Барбухатти К.О., д.м.н., доцент (Краснодар) АССХ
12. Богачев-Прокофьев А.В., д.м.н. (Новосибирск) РКО, АССХ
13. Бойцов С.А. академик РАН (Москва) РКО
14. Бубнова М.Г., д.м.н., профессор (Москва) РКО, РосОКР
15. Гордеев М.Л., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург) РКО, АССХ
16. Джорджикия Р.К., д.м.н., профессор (Казань) АССХ
17. Дорофеев А.В., к.м.н. (Москва) РОРР
18. Железнев С. И., профессор, (Новосибирск) АССХ
19. Имаев Т.Э., д.м.н. (Москва)
20. Калашников С.В, к.м.н. (Москва) АССХ
21. Караськов А.М., академик РАН (Новосибирск) АССХ
22. Ковалев С.А., профессор (Воронеж) АССХ
23. Козлов Б.Н. (Томск) АССХ
24. Комлев А.Е. к.м.н. (Москва) РКО
25. Мацкеплишвили С.Т., член-корр. РАН (Москва) РКО
26. Мелешенко Н.Н. , к.м.н. (Москва) РНО РДиЛ
27. Мироненко В.А., д.м.н. (Москва) АССХ
28. Мироненко М.Ю., к.м.н. (Москва) РОРР
29. Муратов Р.М., д.м.н., профессор (Москва) АССХ

30. Никитина Т.Г., проф. (Москва)
31. Петросян К.В., проф. (Москва) РНО РДиЛ
32. Погосова Н.В., д.м.н., профессор (Москва) РКО
33. Протопопов А.В., д.м.н., профессор (Красноярск), РНО РДиЛ
34. Пугина М.Ю., (Санкт-Петербург) РКО
35. Россейкин Е.В. (Хабаровск) АССХ
36. Синицын В.Е., д.м.н., профессор (Москва) РОРР
37. Скопин И.И., член-корр. РАН (Москва) АССХ
38. Сухова И.В., к.м.н., (Санкт-Петербург) РКО
39. Тарасов Д.Г., к.м.н. (Астрахань) АССХ
40. Таркова А.Р., к.м.н. (Новосибирск) РОРР
41. Фарулова И.Ю. к.м.н. (Москва) РОРР
42. Хубулава Г.Г., академик РАН (Санкт-Петербург) АССХ
43. Чарчян Э.Р. (Москва) АССХ
44. Чернов И.И., к.м.н. (Астрахань) АССХ
45. Шляхто Е.В., академик РАН (Санкт-Петербург) РКО
46. Шнейдер Ю.А., д.м.н. (Калининград) АССХ
47. Юрпольская Л.А., д.м.н. (Москва) РОРР

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

Целевая аудитория разработанных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог.
2. Врач-терапевт.
3. Врач общей практики (семейные врачи).
4. Врач-сердечно-сосудистый хирург.

Вследствие того, что 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 врачей-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/А2 и 2/А2).

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/РКО – классы, проставленные экспертами РКО.

Кроме того, добавлена новая система шкал УДД и УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств и диагностических вмешательств (Таблицы 3/А2, 4/А2 и 5/А2), введенная в 2018 г. ФГБУ ЦЭККМП Минздрава РФ. Таким образом, в тексте клинических рекомендаций, разрабатываемых экспертами РКО, одновременно использованы две шкалы (Таблицы 1/А2, 2/А2, 3/А2, 4/А2, 5/А2).

Таблица 1/А2. 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/А2. 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/А2. 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/А2. 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/А2. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (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)
С	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 утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применение и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3-1

1. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;
2. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 N 918н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями»);
3. «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы» (Приказ Минздрава России №374н от 26 июля 2024 г.);
4. «О Порядке организации медицинской реабилитации взрослых» (Приказ Минздрава России № 788н от 31 июля 2020 г.);
5. «Об утверждении Правил проведения рентгенологических исследований» (Приказ Минздрава России от 09.06.2020 N 560н (ред. от 18.02.2021);
6. «Об утверждении Правил проведения ультразвуковых исследований» (Приказ Минздрава России от 08.06.2020 N 557н).
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.04.2025 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
8. 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).

Приложение А3-2. Противопоказания к физическим тренировкам у пациентов с аортальной недостаточностью после хирургического лечения

- Перенесенный интраоперационный инфаркт миокарда (не ранее 3 недель от начала инфаркта миокарда);
- Послеоперационные осложнения (посткардиотомный синдром с перикардитом и/или плевритом, отек легких, эндокардит, остро возникшая дисфункция сердца, нагноение послеоперационных ран и септические состояния);
- Выраженный диастаз и/или патологическая подвижность грудины (противопоказание к выполнению комплекса упражнений для верхних конечностей и туловища);
- Сердечная недостаточность IV функционального класса;
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (АД >180/110 мм рт. ст.);
- Приступы стенокардии;
- Снижение систолического АД ≥20 мм рт. ст. в ответ на физическую нагрузку;
- Нарушения ритма сердца (экстрасистолии высоких градаций или тахиаритмии) и проводимости (атриовентрикулярная блокада II-III степени);
- Тромбоэмболия или тромбофлебит (в сроки до 3 месяцев);
- Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака (в сроки до 3 месяцев);
- Высокий риск кровотечений;
- Неконтролируемый сахарный диабет;
- Выраженные когнитивные нарушения.

Рисунок А3-1. Этиология аортальной недостаточности

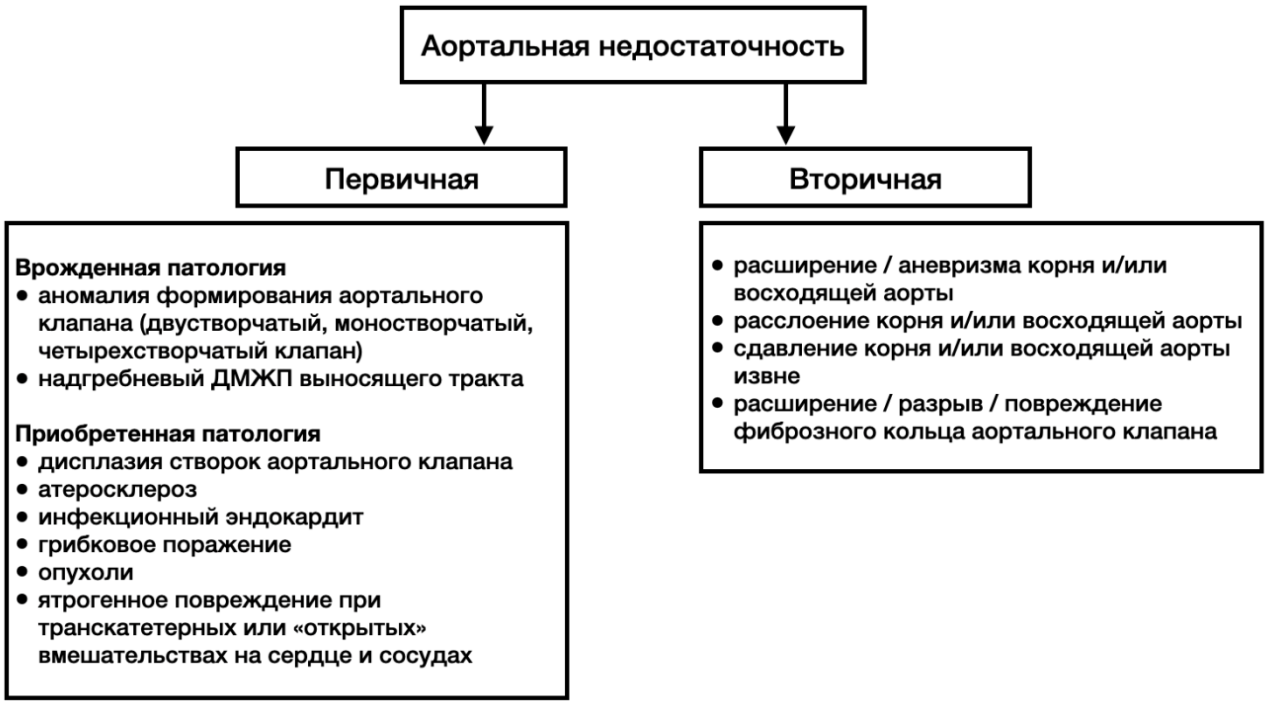


Рисунок А3-2. Классификация аортальной недостаточности по типам (адаптировано из H. Baumgartner и соавт., 2017, W.A. Zoghbi и соавт., 2017) [11, 19]

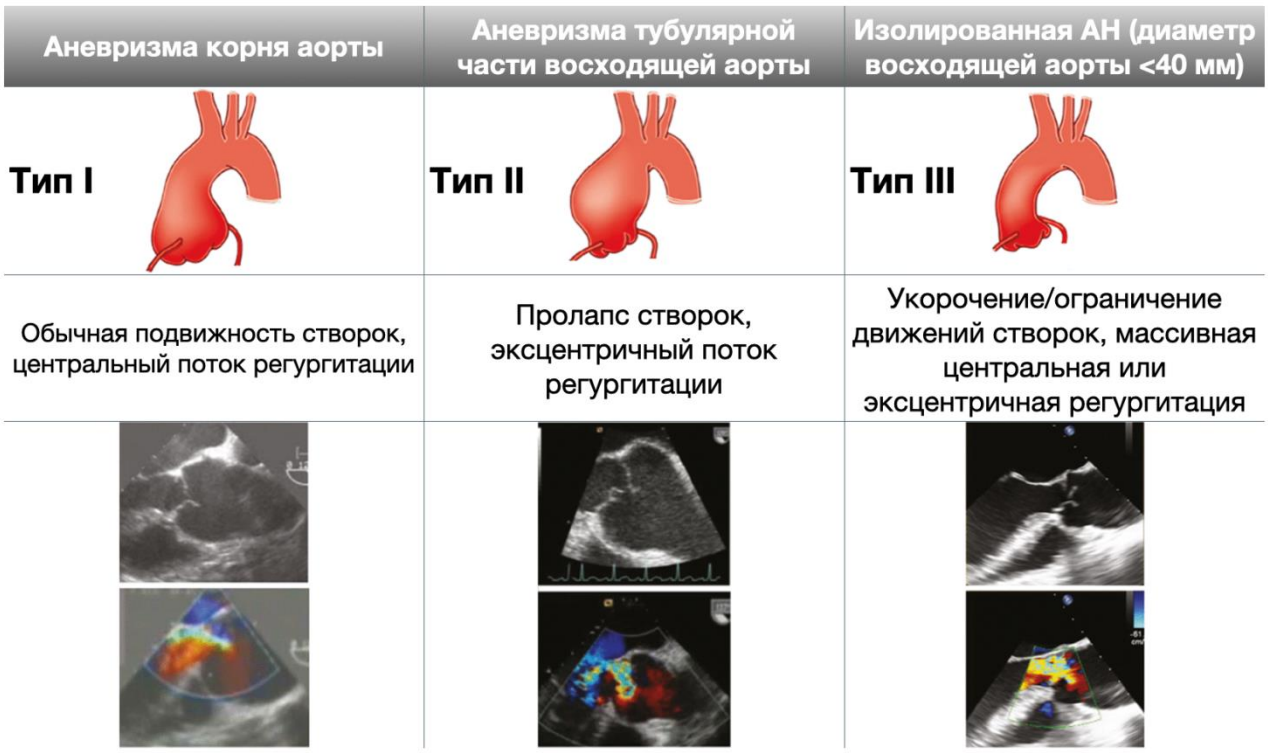
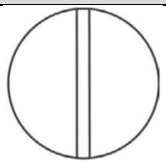
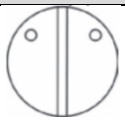
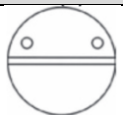
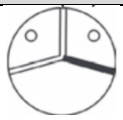
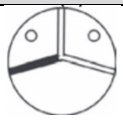


Рисунок А3-3. Классификация двустворчатого аортального клапана (по H.-H. Sievers, C. Schmidtke, 2007) [134]

Главная категория: число	**Тип 1 (нет «ложных» комиссур)**	**Тип 2 (1 «ложная» комиссура)**	**Тип 3 (2 «ложные»**

«ложных» комиссур						**комиссуры)**
						
1 подкатегория	**Lat**	**ap**	**L – R**	**R – N**	**N – L**	**L – R / R – N**
Позиция створок и «ложных» комиссур						
2 подкатегория						
Функция клапана	**I** – недостаточность **S** – стеноз **B (I + S)** – сочетание недостаточности и стеноза **No** – нормальная функция аортального клапана					

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

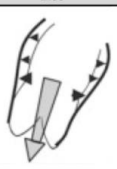
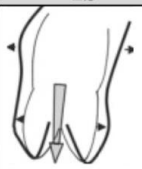
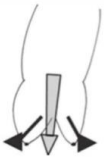
Таблица ПБ-1. Степени хронической аортальной недостаточности [11, 159]

Параметр	Легкая АН	Умеренная АН	Тяжелая АН
Структурные параметры			
Створки АК	Нормальные или изменены	Нормальные или изменены	Изменены/«молотящая» створка или большой дефект коаптации
Размеры ЛЖ	Нормальные	Нормальные или увеличенные	Обычно увеличенные
Качественные параметры			
Ширина потока в ВОЛЖ, цветовой поток	Небольшая в центральных потоках	Средняя	Большая в центральных потоках, вариабельная в эксцентричных потоках

Конвергенция потока, цветовой поток	Нет либо крайне малая	Промежуточная	Выраженная
Плотность потока, CW	Неполная или слабая	Плотная	Плотная
Характер убывания потока, CW (PHT, мс)	Плавный, >500	Промежуточный, 500-200	Резкий, <200
Реверсия диастолического потока в нисходящей аорте, PW	Короткая, ранняя диастолическая реверсия	Промежуточная	Выраженная диастолическая реверсия
Полуколичественные параметры			
Ширина струи регургитации (vena contracta), мм	<3	3-6	>6
Отношение «ширина струи» / «ширина ВОЛЖ», центральный поток, %	<25	25-64	≥65
Отношение «площадь поперечного сечения струи» / «площадь поперечного сечения ВОЛЖ», центральные потоки, %	<5	5-59	≥60
Объем регургитации, мл/сердечное сокращение	<30	30-59	≥60
Фракция регургитации, %	<30	30-49	≥50
Эффективная площадь устья регургитации, $см^2$	<0.10	0.10-0.29	≥0.30

Примечания. АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; ВОЛЖ – выходной отдел левого желудочка; CW – постоянно-волновое допплеровское исследование; PHT – время полуспада; PW – импульсный доплер.

Таблица ПБ-2. Функциональная классификация аортальной недостаточности El Khoury и de Kerchove (адаптировано из de Kerchove L., El Khoury G., 2013) [16]

Класс АН	**Тип I** Нормальная подвижность створок, расширение ФК АК либо перфорации створок				**Тип II** Пролапс створок	**Тип III** Рестрикция створок
	Ia	**Ib**	**Ic**	**Id**		
Механизм						
Метод коррекции (первично)	Пластика СТС *НП аорты*	Сохранение АК: *Реимплантация либо ремоделирование с СКА*	СКА	Пластика заплатой *Аутолибо ксеноперикард*	Устранение пролапса *Пликация Резекция Пластика свободного края Ресуспензия Пластика заплатой*	Пластика створки *Декальцинация Пластика заплатой*
Метод коррекции (вторично)	СКА		Пластика СТС	СКА	СКА	СКА

Примечания: АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; НП – надкоронарное протезирование; СКА – субкомиссуральная аннулопластика; СТС – синотубулярное соединение; ФК – фиброзное кольцо.

Таблица ПБ-3. Целевые значения МНО после протезирования АК механическим протезом невысокой тромбогенности, требующим пожизненной антикоагулянтной терапии

Отсутствие факторов риска (синусовый ритм, нормальный градиент на протезе АК, сохранная ФВ ЛЖ, отсутствие эффекта спонтанного контрастирования)	**Наличие факторов риска** (фибрилляция предсердий, ФВ <35%, наличие эффекта спонтанного контрастирования, вмешательство на других клапанах сердца)
2,0 – 3,0	**2,5 – 3,5**

Примечание. АК – аортальный клапан; ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса.

Оптимизация диагностического процесса

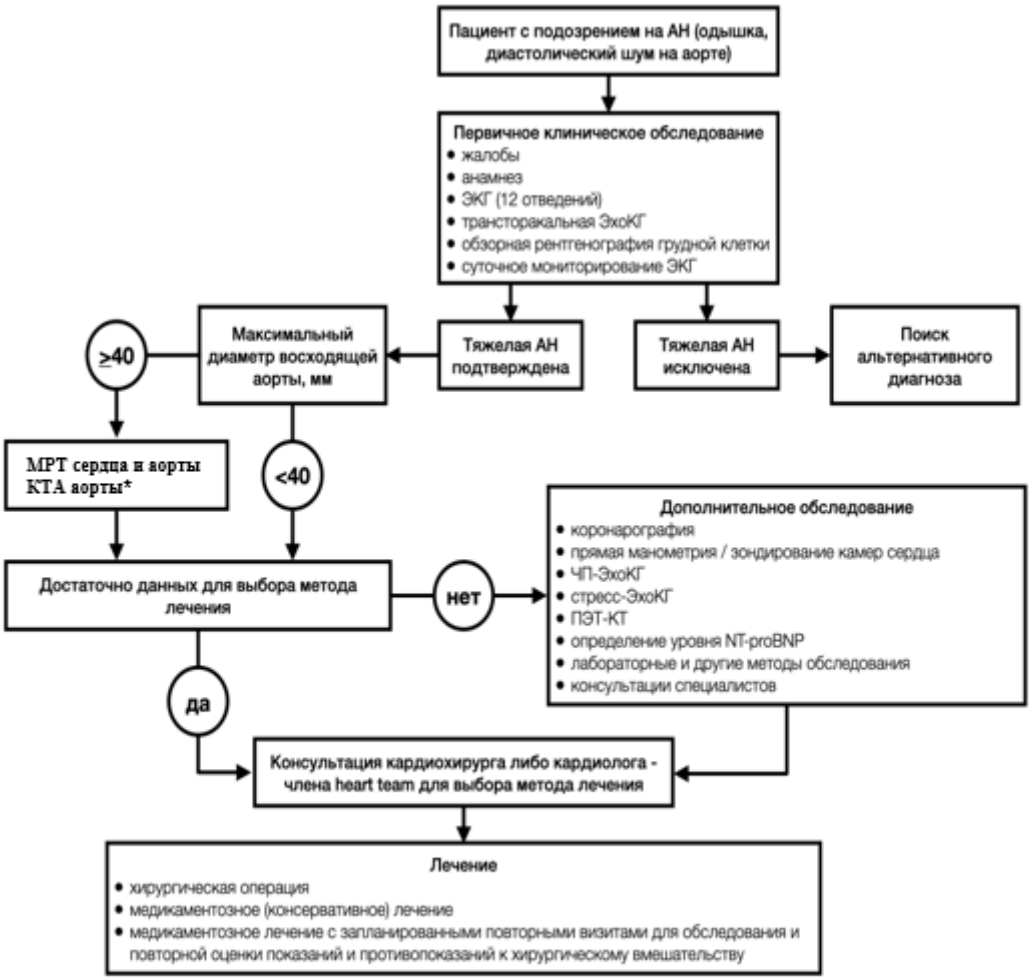
Этап скрининга и верификации клапанных пороков обычно проводится на амбулаторном этапе диагностики. Пациенты с тяжелым клапанным пороком, либо пациенты с другой степенью тяжести и стадией, но с тяжелой сопутствующей патологией направляются в многопрофильный центр с кардиохирургическим отделением для консультации кардиолога. В случае необходимости определения показаний к оперативному

лечению порока пациент кардиологом многопрофильного центра направляется на консультацию к кардиохирургу (Таблица 5).

Таблица ПБ-4. Этапы диагностической помощи для больных с клапанным пороком

Этапы	Объем обследования
Первичная медико-санитарная помощь	**Скрининг:** Сбор жалоб, анамнеза, осмотр, аускультация, ЭКГ, рентгенография грудной клетки, общий анализ крови
Первичная специализированная помощь	**Определение наличия клапанного порока:** ЭхоКГ **Исключение наиболее частых причин клапанных пороков:** ЧП ЭхоКГ, спирография, биохимический анализ крови, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, посев крови трехкратно на высоте лихорадки, тест на прокальцитонин, антинуклеарный фактор
Многопрофильный центр с кардиохирургией	**Определение показаний к оперативному вмешательству:** ЭхоКГ, нагрузочный тест, КТ, катетеризация левых камер сердца, КАГ, МРТ **Оценка риска осложнений без оперативного вмешательства:** Тест 6-минутной ходьбы, кардиопульмональный нагрузочный тест, биомаркеры (мозговой натриуретический пептид), генетический анализ

Рисунок ПБ-1. Алгоритм первичной диагностики и хирургического лечения тяжелой аортальной недостаточности



*предпочтение следует отдавать МРТ

Рисунок ПБ-2. Алгоритм ведения пациента после коррекции аортальной недостаточности

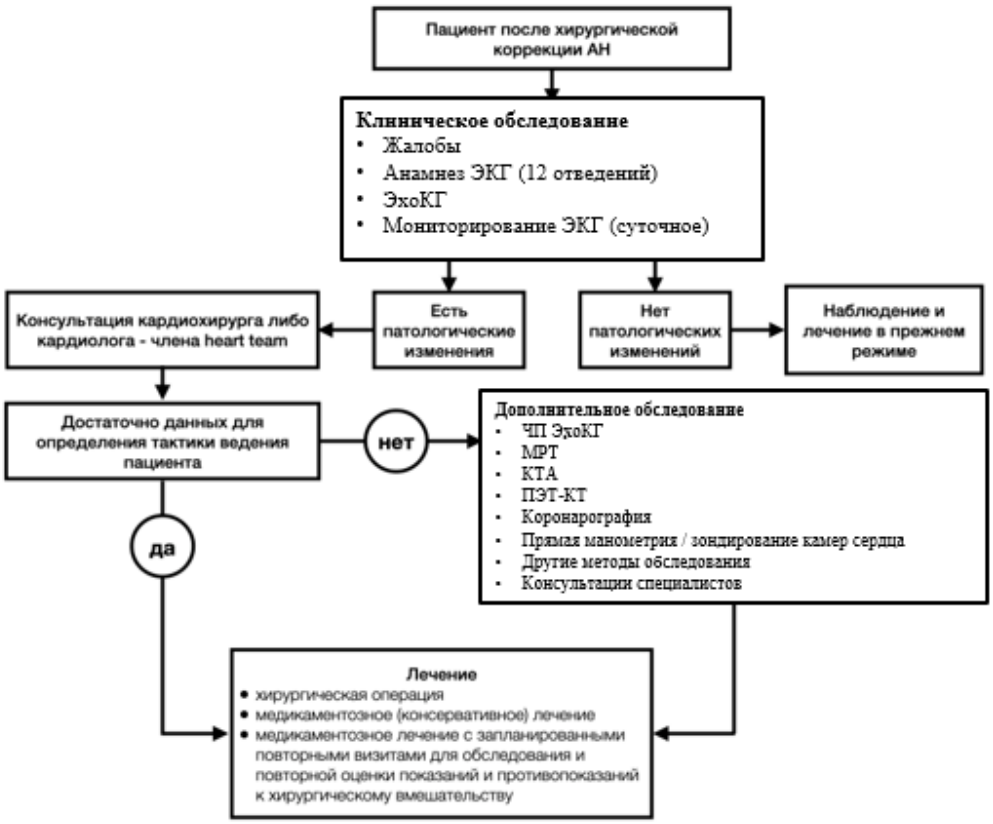
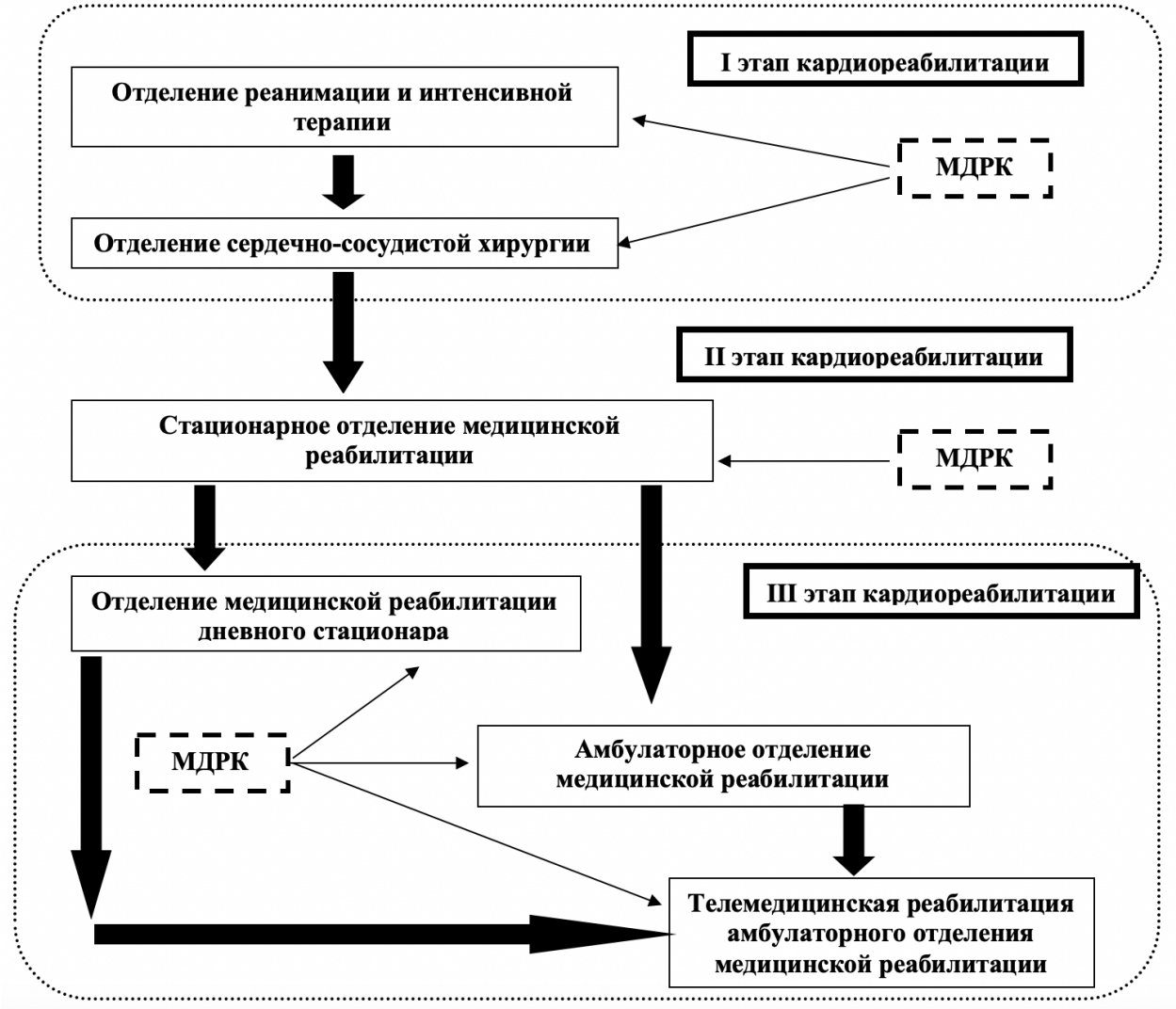
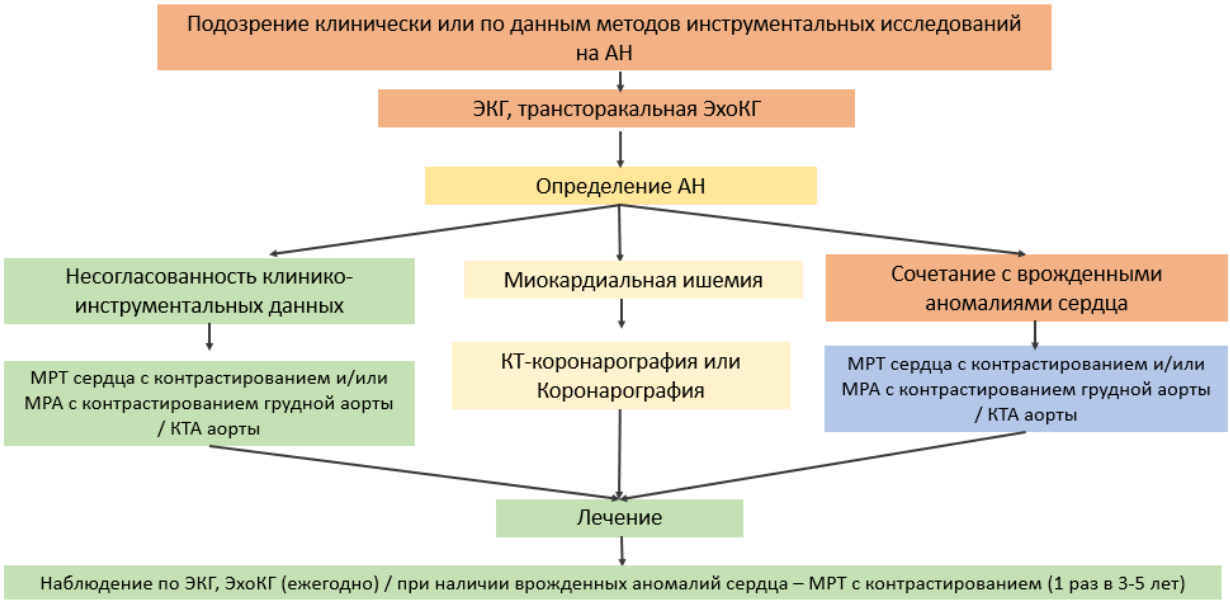


Рисунок ПБ-3. Алгоритм маршрутизации пациентов с аортальной недостаточностью в рамках системы медицинской (кардиологической) реабилитации



Примечание: ➡ - возможное движение пациента при оказании специализированной и первичной медицинской помощи, включая медицинскую реабилитацию; МДРК – мультидисциплинарная реабилитационная команда; ⟶ - участие МДРК в процессе медицинской реабилитации.

Рисунок ПБ-4. Алгоритм использования методов лучевой и инструментальной диагностики у пациентов с аортальной недостаточностью



Приложение В. Информация для пациента

Аортальная недостаточность – врожденный или приобретенный порок сердца, характеризующийся нарушением запирательной функции аортального клапана. В фазу диастолы (расслабления и наполнения левого желудочка) часть крови, выброшенная левым желудочком в аорту, возвращается обратно через несостоятельный аортальный клапан. Аортальная недостаточность может быть врожденной и приобретенной, развиваться как при исходно нормально сформированном трехстворчатом аортальном клапане, так и у лиц с врожденными аномалиями – двустворчатым, моностворчатым, четырехстворчатым аортальным клапаном. Причинами аортальной недостаточности могут быть как изменения самих створок аортального клапана (растяжение и истончение створок, разрушение при инфекционном поражении, склероз и фиброз при атеросклерозе или ревматизме), так и заболевания восходящего отдела аорты, приводящие к нарушению механизма открытия и закрытия клапана: аневризма, расслоение, разрыв восходящей аорты.

Тяжелая аортальная недостаточность может длительно никак не проявлять себя, но приводить к серьезным изменениям в Вашем сердце.

Тяжелая аортальная недостаточность обычно проявляется одышкой при умеренных и небольших физических нагрузках, быстрой утомляемостью, в ряде случаев ощущением дискомфорта в области сердца. В далеко зашедших случаях у пациентов наблюдается одышка в покое, невозможность лежать в постели с низким изголовьем («сердечная астма»), нарушения ритма сердца, накопление жидкости в плевральных полостях, в брюшной полости (асцит), отеки нижних конечностей. Единственным методом эффективного устранения тяжелой аортальной недостаточности является хирургическая операция. При наличии тяжелой аортальной недостаточности и показаний к оперативному вмешательству отказ или отсрочка хирургической коррекции существенно ухудшает результаты лечения, повышает риски тяжелых осложнений и ухудшает прогноз для жизни даже в том случае, если позднее операция будет выполнена.

- После выписки из специализированного центра рекомендуется строго соблюдать предписания, указанные в выписных документах (выписной эпикриз).
- Наблюдение у кардиолога по месту жительства (осмотр, ЭхоКГ (трансторакальная), ЭКГ) рекомендуется не реже 1 раза в год, строго соблюдая его предписания и назначения.
- Рекомендуется наблюдение кардиолога в специализированном центре (осмотр, ЭхоКГ (трансторакальная), ЭКГ) не реже 1 раза в год.
- При любых инвазивных манипуляциях (стоматологические, косметологические,

прочие процедуры, предполагающие или несущие риск нарушения целостности кожных покровов и слизистых) рекомендуется обязательно превентивно принимать рекомендованные антибиотики для профилактики инфекционного эндокардита реконструированного или протезированного клапана сердца.

- Планируемые инвазивные манипуляции и/или хирургические операции рекомендуется обязательно согласовывать с кардиологом, наблюдающим пациента по месту жительства.
- Изменение доз и схем тех или иных лекарственных препаратов, а также назначение дополнительных или альтернативных лекарственных препаратов осуществляет только лечащий врач.
- При возникновении побочных эффектов от приема лекарственных препаратов рекомендуется в максимально быстрые сроки обсудить это с лечащим врачом.
- При возникновении или резком прогрессировании следующих симптомов в максимально короткие сроки рекомендуется внеочередная консультация кардиолога: утомляемость, одышка, отеки, резкие боли в грудной клетке, в животе, увеличение объема живота, аритмии, потери сознания, неврологический дефицит (потеря зрения, слуха, речи, онемение конечности, парезы и параличи, в т.ч. кратковременные), острые респираторные заболевания, лихорадка неясного генеза.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)

Название на русском языке: Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Оригинальное название (если есть): Hospital Anxiety and Depression Scale

Источник: [190]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка наличия симптомов тревоги (Т) и депрессии (Д)

Содержание (шаблон):

Каждому утверждению шкалы HADS соответствуют 4 варианта ответа. Больного просят выбрать тот ответ, который соответствует его состоянию в течение последних 7 дней, затем баллы суммируются отдельно для каждой части.

Таблица ПГ-1. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)

Т я испытываю напряженность, мне не по себе □ 3 все время □ 2 часто □ 1 время от времени, иногда □ 0 совсем не испытываю	**Д то, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство** □ 0 определенно это так □ 1 наверное, это так □ 2 лишь в очень малой степени это так □ 3 это совсем не так
Т я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться □ 3 определенно это так, и страх очень сильный □ 2 да, это так, но страх не очень сильный □ 1 иногда, но это меня не беспокоит □ 0 совсем не испытываю	**Д я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное** □ 0 определенно это так □ 1 наверное, это так □ 2 лишь в очень малой степени это так □ 3 совсем не способен
Т беспокойные мысли крутятся у меня в голове □ 3 постоянно □ 2 большую часть времени	**Д я испытываю бодрость** □ 3 совсем не испытываю □ 2 очень редко □ 1 иногда

□ 1 время от времени и не так часто □ 0 только иногда	□ 0 практически все время
Т я легко могу сесть и расслабиться □ 0 определенно это так □ 1 наверное, это так □ 2 лишь изредка это так □ 3 совсем не могу	**Д мне кажется, что я стал все делать очень медленно** □ 3 практически все время □ 2 часто □ 1 иногда □ 0 совсем не так
Т я испытываю внутреннее напряжение или дрожь □ 0 совсем не испытываю □ 1 иногда □ 2 часто □ 3 очень часто	**Д я не слежу за своей внешностью** □ 3 определенно это так □ 2 я не уделяю этому столько времени, сколько нужно □ 1 может быть, я стал меньше уделять этому внимания □ 0 я слежу за собой так же, как и раньше
Т я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться □ 3 определенно это так □ 2 наверное, это так □ 1 лишь в некоторой степени это так □ 0 совсем не испытываю	**Д я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения** □ 0 точно так же, как и обычно □ 1 да, но не в той степени, как и раньше □ 2 значительно меньше, чем обычно □ 3 совсем так не считаю
Т у меня бывает внезапное чувство паники □ 3 очень часто □ 2 довольно часто □ 1 не так уж часто □ 0 совсем не бывает	**Д я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы** □ 0 часто □ 1 иногда □ 2 редко □ 3 очень редко
Количество баллов здесь _____	Количество баллов здесь _____

Примечание: Т – подшкала тревоги; Д – подшкала депрессии.

Ключ (интерпретация)**:**

0 – 7 баллов - норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии);

8 – 10 баллов - субклинически выраженная тревога/депрессия;

11 баллов и выше - клинически выраженная тревога/депрессия

Приложение Г2. Тест «Встань и иди» с фиксацией времени

Название на русском языке: тест «Встань и иди» с фиксацией времени

Оригинальное название (если есть): Timed “Up and go” test

Источник: [189].

Тип: тест

Назначение: оценка походки, баланса и риска падений

Содержание (шаблон):

Необходимое оборудование: стул с подлокотниками, рулетка, цветная лента или маркер, секундомер. От стула необходимо отмерить расстояние 3 метра и отметить его маркером или цветной лентой так, чтобы отметка была видна пациенту.

Условия проведения. Пациент должен быть проинструктирован, что тест выполняется на время. Первую пробную попытку он может выполнить без отсчета времени. Пациент во время выполнения теста должен быть обут в свою привычную обувь и может использовать средства для передвижения, которые он обычно используется (например, трость или ходунки). Если это необходимо, во время выполнения теста пациент может остановиться, чтобы передохнуть.

Методика проведения (Рисунок ПГ-1):

- Пациент должен сидеть на стуле так, чтобы его спина опиралась о спинку стула, а бедра полностью касались сиденья. Стул должен быть устойчивым. Пациенту разрешается использовать подлокотники во время сидения и при вставании.
- Инструкция для пациента: *Когда я скажу «Начали», Вы должны будете встать, пройти отмеченное расстояние, развернуться, вернуться к стулу и сесть на него. Идти нужно в своем обычном темпе.*
- Начинайте отсчет времени после того, как произнесете слово *«Начали»* и остановите отсчет, когда пациент снова сядет правильно на стул, опершись спиной о его спинку.
- Во время выполнения теста необходимо обратить внимание на признаки нарушения походки и равновесия.

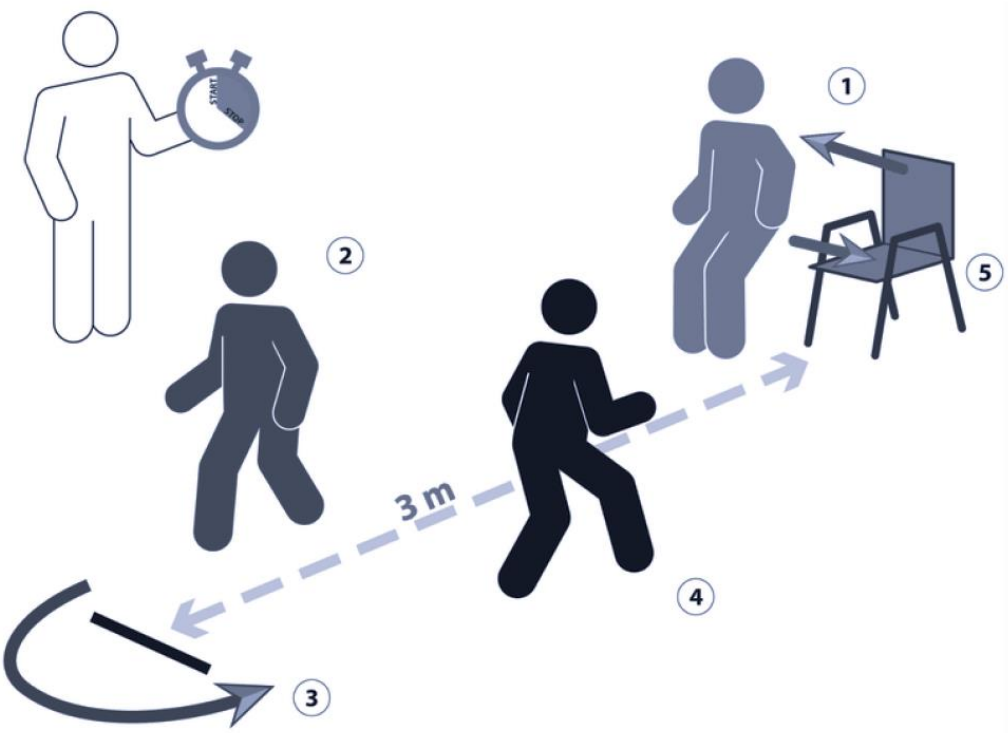


Рисунок ПГ-1. Схема выполнения теста «Встань и иди» с фиксацией времени.

Приложение Г3. Оригинальная шкала Борга (Borg RPE, Rating of Perceived Exertion)

Название на русском языке: Оригинальная шкала Борга

Оригинальное название (если есть): Borg Rating of Perceived Exertion

Источник: [191,192]

Тип: шкала оценки

Назначение: субъективная оценка переносимости физического напряжения/тренирующей нагрузки.

Таблица ПГ-2. Оригинальная шкала Борга (Borg RPE, Rating of Perceived Exertion)

Баллы по Шкале Borg RPE	**Интенсивность нагрузки**
6	Очень, очень легкая
7	Исключительно легкая
8	
9	Очень легкая
10	
11	Легкая
12	

13	Умеренная
14	
15	Довольно тяжелая
16	Тяжелая
17	Очень тяжелая
18	
19	Очень, очень тяжелая
20	Максимальная нагрузка

Ключ (интерпретация): пациент получает инструкции по субъективной оценке переносимости физического напряжения/тренирующей нагрузки: от 6 баллов – практически отсутствие каких-либо усилий, 9 – на уровне ходьбы в лёгком темпе, с 12 до 14 – напряжение, как при быстрой ходьбе или беге трусцой; 15 и выше – зона высокой интенсивности, как во время очень быстрого бега.

Приложение Г4. Шкала CHA2DS2-VASc

Название на русском языке: шкала CHA2DS2-VASc

Оригинальное название: CHA2DS2-VASc

Источники: [170, 171].

Тип: шкала оценки

Назначение: CHA2DS2-VASc — клиническая шкала для оценки риска ишемического инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Применяется для принятия решения о назначении антикоагулянтной терапии. Рекомендована в международных гайдлайнах (ESC, AHA/ACC/HRS) как основа стратификации тромбоэмболического риска [72].

Содержание (шаблон):

- C — хроническая сердечная недостаточность (Congestive heart failure) — 1 балл
- H — артериальная гипертензия (Hypertension) — 1 балл
- A2 — возраст ≥75 лет — 2 балла
- D — сахарный диабет (Diabetes mellitus) — 1 балл
- S2 — инсульт или ТИА в анамнезе — 2 балла
- V — сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, облитерирующий атеросклероз и др.) — 1 балл
- A — возраст 65–74 года — 1 балл
- Sc — женский пол — 1 балл

Максимум: 9 баллов.

Интерпретация результата:

• 0 баллов (у мужчин) / 1 балл (у женщин) — низкий риск, антикоагулянтная терапия, как правило, не требуется.

• 1 балл (у мужчин) / 2 балла (у женщин) — умеренный риск, решение о терапии принимается индивидуально.

• ≥2 баллов (у мужчин) / ≥3 баллов (у женщин) — высокий риск, показана антикоагулянтная терапия.

Применение на практике: Шкала используется при первичной оценке пациента с фибрилляцией предсердий и при динамическом наблюдении. Она помогает обосновать назначение прямых оральных антикоагулянтов или антагонистов витамина K.

Приложение Г5. Шкала оценки периоперационного риска EuroSCORE

Название на русском языке: шкала EuroSCORE

Оригинальное название: EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)

Источники: [43].

Тип: шкала оценки

Назначение: EuroSCORE –шкала оценки риска летального исхода после кардиохирургического вмешательства

Содержание (шаблон):

Возраст

- <60 (0 балла(ов))
- 60-64 (1 балл)
- 65-69 (2 балла(ов))
- 70-74 (3 балла(ов))
- 75-79 (4 балла(ов))
- 80-84 (5 балла(ов))
- 85-89 (6 балла(ов))
- 90-94 (7 балла(ов))

- 95-100 (8 балла(ов))

Пол

- Женщины (1 балл)
- Мужчины (0 балла(ов))

Фракция выброса

- 30–50 % (1 балл)
- < 30 % (3 балла(ов))
- Нарушение функции почек (2 балла(ов))
- Заболевания периферических сосудов (2 балла(ов))
- Респираторное заболевание (1 балл)
- Сосудистое заболевание головного мозга (2 балла(ов))
- Кардиохирургическая операция в анамнезе (3 балла(ов))
- Активный эндокардит (3 балла(ов))
- Критическое предоперационное состояние (3 балла(ов))
- Нестабильная стенокардия (2 балла(ов))
- Недавний инфаркт миокарда (2 балла(ов))
- Легочная гипертензия (2 балла(ов))
- Экстренная хирургическая операция (2 балла(ов))
- Операция помимо изолированного аортокоронарного шунтирования (АКШ) (2 балла(ов))
- Разрыв межжелудочковой перегородки (4 балла(ов))

- Операция на грудной аорте (3 балла(ов))

Интерпретация результата:

0 - 2 баллы:	Низкий риск
3 - 5 баллы:	Умеренный риск
6 - 45 баллы:	Высокий риск

Приложение Г6. Шкала оценки периоперационного риска EuroSCORE II

Шкала EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) предназначена для оценки риска неблагоприятного исхода кардиохирургической операции (в данном случае коронарного шунтирования). В таблице представлены факторы, увеличивающие смертность при кардиохирургических вмешательствах. Каждый из этих факторов получил свою оценку. Из суммы этих оценок и складывается показатель риска EuroSCORE II. У пациентов с высоким показателем EuroSCORE II целесообразно выполнение ЧКВ в связи с высоким риском осложнений и летальных исходов после операции КШ. Данная шкала может использоваться для оценки риска оперативных вмешательств (в том числе при клапанной патологии) как с искусственным кровообращением, так и без него.

Название на русском языке: Шкала EuroSCORE II

Оригинальное название (если есть): European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II

Источник: [44,45] (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией: https://euroscore.org)

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка риска неблагоприятного исхода кардиохирургической операции

Содержание (шаблон):

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 (B0)	-5,324537

Примечание: перечисленные коэффициенты подставляются в уравнение:
расчетная летальность =
где B0 - константа лог-регрессии, Bi коэффициент вариабельности Xi, для возраста Xi = 1, если пациент младше 60 лет, Xi увеличивается на 1 за каждый год после 60 (при 61 Xi = 2, при 62 Xi = 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)

Приложение Г7. Шкала STS Score

Название на русском языке: шкала STS Score

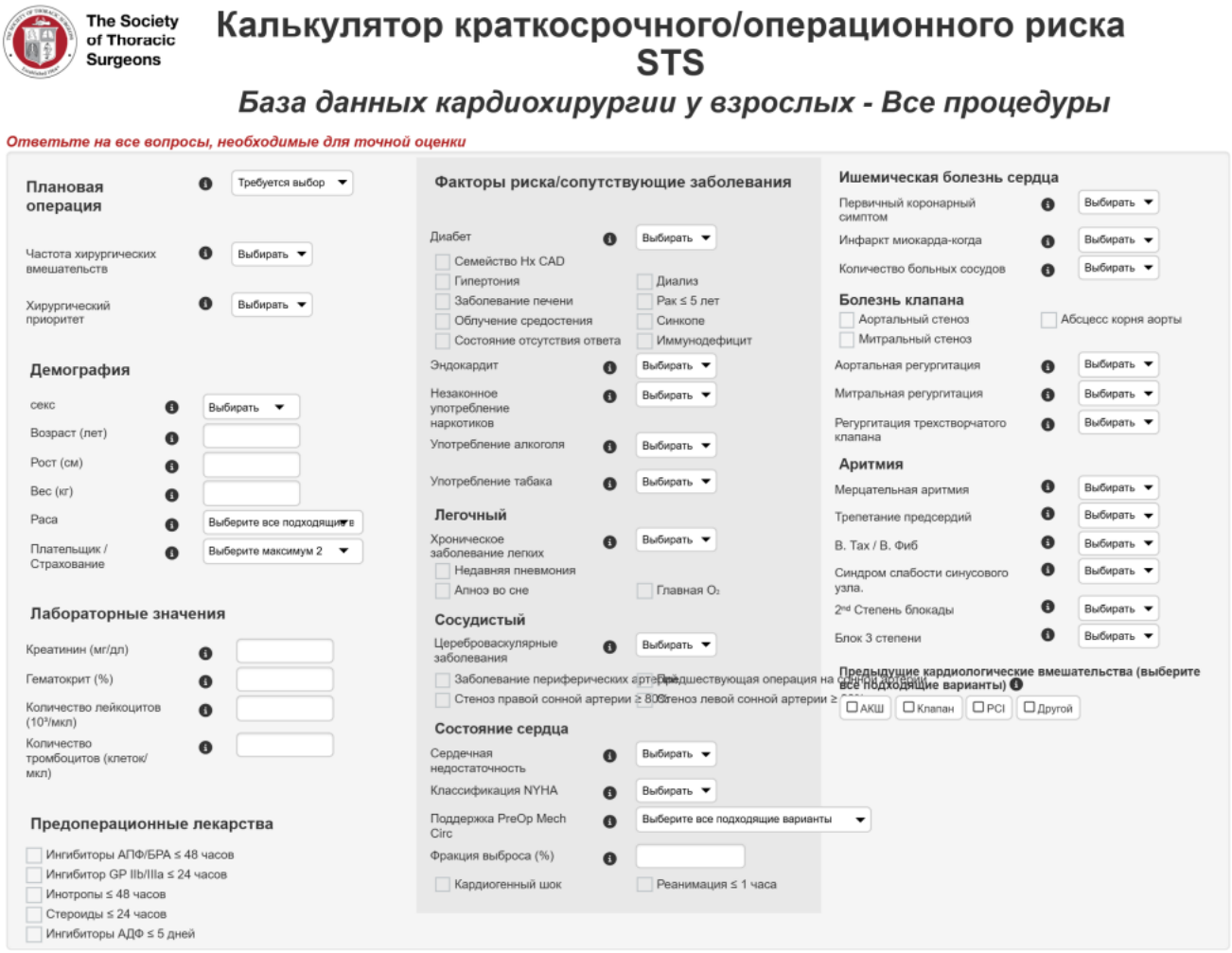
Оригинальное название: The Society of Thoracic Surgery Score

Источники: [42] (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией: https://acsdriskcalc.research.sts.org).

Тип: шкала оценки

Назначение: STS Score - шкала оценки хирургического риска, связанный с АКШ

Содержание (шаблон):



Интерпретация:

- **Низкий риск:** менее 4%
- **Промежуточный риск:** 4-8%
- **Высокий риск:** 8% или более

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Доброкачественные новообразования яичников

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: D27, N83, Q50.1, Q50.5

Возрастная группа: Взрослые/дети

Год утверждения: 2024

Разработчик клинической рекомендации:

- **ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ)**

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) 8

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 обследование 9

2.3 Лабораторные диагностические исследования 10

2.4 Инструментальные диагностические исследования 10

2.5 Иные диагностические исследования....11

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 14

3.1 Медикаментозное лечение....14

3. 2 Хирургическое лечение 14

3.3 Иное лечение....16

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....16

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики....16

6. Организация оказания медицинской помощи 17

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 19

7.1 Тактика лечения и ведения пациенток доброкачественными объемными образованиями придатков матки во время беременности.... **Ошибка! Закладка не определена.**

Критерии оценки качества медицинской помощи 19

Список литературы....22

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций....26

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 29

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата....31

Приложение Б.Алгоритмы действий врача....42

Приложение В. Информация для пациента .....**Ошибка! Закладка не определена.**

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.... **Ошибка! Закладка не определена.**

Список сокращений

АФП	- α-фетопротеин
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ОЯ	- Опухоль яичников
ДОЯ	- доброкачественная опухоль яичников
КТ	- компьютерная томография
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
МРТ	- магнитно-резонансная томография
ПЭТ-КТ	- позитронно-эмиссионная томография
РЭА	- раковый эмбриональный антиген
β-ХГ	- бета-хорионический гонадотропин
ЦДК	- цветовое допплеровское картирование
O-RADS	- стандартизованная система ультразвуковой классификации опухолей яичников
CA 19-9	- cancer antigen 19-9 - Углеводный антиген 19-9
CA 72-4	- cancer antigen 72-4 - Углеводный антиген 72-4
CA125	- cancer antigen 125 - Углеводный антиген 125
IOTA	- International Ovarian Tumor Analysis - международная группа по анализу опухолей яичников
HE4	- Human epididymis protein 4 - белок эпидидимиса человека4
RCOG	- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - Королевская коллегия акушерства и гинекологии (Великобритания)
RMI	- Risk of Malignancy Index - индекс риска злокачественности

Термины и определения

Доброкачественные новообразования яичников – кистозные или солидные образования яичников без патологических элементов и кровотока с минимальным потенциалом к малигнизации [1].

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Доброкачественные новообразования яичников – кистозные или солидные образования яичников без патологических элементов и кровотока с минимальным потенциалом к малигнизации [1].

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

Этиология и патогенез доброкачественных новообразований яичников в настоящее время остаются до конца неизученными. Все структуры яичника (покровный эпителий, гранулезные клетки, тека-ткань, клетки Лейдига, эмбриональные структуры, соединительная ткань и др.) являются возможными гистогенетическими источниками опухолей яичников. В связи с этим опухоли яичников подразделяют на: эпителиальные, мезенхимальные, смешанные эпителиально-мезенхимальные, опухоли полового тяжа и стромы, зародышевоклеточные, смешанные зародышевоклеточные и полового тяжа и стромы [2].

Существует две основные теории патогенеза эпителиальных образований яичников: развитие их из инклюзионных кист вследствие метаплазии поверхностного эпителия яичника и формирование их из инклюзионных кист, выстилающий эпителий которых образуется в результате имплантации трубного эпителия на поверхность яичника с последующей инвагинацией [3], [4], [5], [6], [7].

В происхождении неэпителиальных опухолей (стромальноклеточных и герминогенных), встречающихся чаще у женщин молодого возраста и детей, основную роль отводят неблагоприятным факторам в период эмбриогенеза, в результате чего происходят мутации в различных генах, ответственных за нормальное развитие клеток [8], [9], [10].

Атрофия яичников и маточных труб — патологический процесс, характеризующийся уменьшением размеров, утратой структурной целостности и функциональной активности данных органов. В отличие от возрастной физиологической инволюции, приобретённая атрофия обусловлена экзогенными и эндогенными повреждающими факторами, включая хроническое воспаление, хирургические вмешательства, химио- и лучевую терапию, а также аутоиммунные процессы.

Кистозные аномалии развития яичника возникают в результате нарушений эмбрионального развития или гормональной дисрегуляции. Они могут проявляться в различных возрастных

группах, от новорождённых до взрослых женщин, и варьироваться от функциональных кист до сложных опухолевых образований.

Выпадение и грыжа яичника и маточной трубы — редкое состояние, при котором яичник и/или труба смещаются за пределы их анатомической локализации (в паховый канал, послеоперационные грыжи и др.). Наиболее часто встречается у девочек и подростков, реже у женщин репродуктивного или пожилого возраста.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Частота встречаемости доброкачественных опухолей яичников составляет 13,3% среди всей гинекологической патологии. На долю цистаденом приходится 80% всех новообразований яичников. Опухоли полового тяжа и стромы выявляются в 14,9%, среди них – гранулезоклеточные - 28,2%, текомы, фибромы - 6,4% [10], [11].

Доброкачественные опухоли яичников (ДОЯ) возникают у женщин в любом возрасте. Основная масса пациентов с ДОЯ (69,1%) приходится на возрастную группу от 31 до 60 лет.

Частота опухолей яичников у беременных составляет 0,5 - 3,4%. При УЗ скрининге в 1 триместре беременности наиболее часто обнаруживаются кисты желтого тела, которые спонтанно регрессируют в течение 2 - 4 месяцев [12].

Ингвинальные грыжи у женщин составляют 3–6% от общего числа, и от 15 до 30 % содержат яичник и трубу у девочек [13].

Факторами риска развития ДОЯ являются: генетическая предрасположенность; хронические воспалительные заболевания органов малого таза; раннее или позднее менархе; позднее наступление менопаузы; курение; ожирение, сахарный диабет; СПЯ; гиперстимуляция яичников [14], [15].

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

D27 – Доброкачественное новообразование яичника
N83.0 – Фолликулярная киста яичника
N83.1 – Киста желтого тела
N83.2 – Другие и неуточненные кисты яичников
N83.3 - Приобретенная атрофия яичника и маточной трубы
N83.4 Выпадение и грыжа яичника и маточной трубы
N83.5 - Перекручивание яичника, ножки яичника и маточной трубы
N83.6 - Гематосальпинкс

N83.7 - Гематома широкой связки матки
N83.8 - Другие невоспалительные болезни яичника, маточной трубы и широкой связки матки
N83.9 - Невоспалительная болезнь яичника, маточной трубы и широкой связки матки неуточненная
Q50.1 - Кистозная аномалия развития яичника.
Q50.5 - Эмбриональная киста широкой связки

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1 Классификация ВОЗ (2020):

Наиболее актуальной и обоснованной в настоящее время может считаться гистологическая классификация опухолей яичников, принятая ВОЗ в 2020 году с учетом современных представлений о патогенезе опухолей яичника, а также их молекулярно-генетических и биологических особенностей [2]. См. Приложение Б.

В соответствии с классификацией ВОЗ (2020), основные нозологические группы сформированы по категориям [2]***:*** эпителиальные, стромальные, мезенхимальные опухоли, опухоли полового тяжа и стромы, герминогенные опухоли, смешанные, опухолеподобные заболевания, вторичные (метастатические) опухоли.

В зависимости от морфологических признаков атипии клеток и наличия инвазии опухоли яичников подразделены на: доброкачественная опухоль, неопределенный потенциал злокачественности или пограничная опухоль, карцинома in situ, злокачественная инвазивная опухоль [2].

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

Опухоли яичников в подавляющем большинстве случаев протекают бессимптомно [12].

Клинические симптомы появляются при:

- ✓ возникновении осложнений (перекрут опухоли, разрыв, кровоизлияние, нагноение ОЯ) - симптомы «острого живота»;
- ✓ развитии асцита, гидроторакса в сочетании с наличием яичникового новообразования (для синдрома Мейгса);
- ✓ гормональной активности опухоли (симптомы гиперпродукции андрогенов или эстрогенов при опухолях стромы полового тяжа; симптомы гипертиреоза при дисгерминомах) [12].

Признаки андроген-продуцирующих опухолей:

- ✓ дефеминизация - развитие вирилизации - исчезновение женских вторичный половых признаков, олиго-/ аменорея,

- ✓ маскулинизация (вирилизация) - появление вторичных мужских половых признаков (гирсутизм, перераспределение отложения жировой клетчатки по мужскому типу, огрубение голоса) [16], [17], [18], [19].

Признаки эстроген-продуцирующих опухолей:

- ✓ преждевременное половое созревание;
- ✓ нарушение менструального цикла по типу АМК в репродуктивном возрасте;
- ✓ развитие гормон-индуцированной гиперплазии эндометрия,
- ✓ отсутствие признаков возрастной атрофии наружных и внутренних гениталий в постменопаузе [16], [17].

Пациенты с бессимптомными ДОЯ должны быть информированы о признаках и симптомах перекрута яичников [20]. Ряд ретроспективных исследований показал, что не менее 80% перекрута яичников происходит при образованиях яичника диаметром 5 см и более [21], [22], [23], [24].

Наиболее распространенными гистологическими подтипами ОЯ при перекруте яичников являются кисты желтого тела, зрелые тератомы и серозные цистаденомы [21], [23], [25].

Приобретённая атрофия яичников и маточных трубы приводит к нарушениям менструального цикла, бесплодию.

В ряде случаев формируются тубоовариальные образования, в которые вовлечены и маточные труба (в виде гидро-или гематосальпинксов); основным симптомом указанных образований является болевой синдром.

Выраженный болевой синдром определяется и при гематоме широкой связки матки.

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

Диагноз устанавливается на основании данных жалоб и анамнеза пациенток, физикального обследования, а также данных инструментальных методов обследования (УЗИ органов малого таза, МРТ малого таза, диагностическая лапароскопия).

2.1 Жалобы и анамнез

См. раздел «Клиническая картина».

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендовано проведение визуального осмотра наружных половых органов, осмотра шейки матки в зеркалах, бимануального влагалищного исследования, ректовагинального исследования (по показаниям) [16], [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Гинекологическое исследование не всегда информативно.

Бимануальное и ректовагинальное обследование позволяет определить размеры опухоли, подвижность, поверхность, консистенцию опухолевых масс, болезненность, одно- и двусторонний характер поражения, взаиморасположение органов малого таза, исследовать дугласово пространство, переднюю стенку прямой кишки, параметрий и т.д. Однако у пациенток с ИМТ более 30 кг/м^2 имеет ограничение к применению [16].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Специфической лабораторной диагностики ДОЯ не разработано.

- Рекомендовано проводить исследование уровня онкомаркеров сыворотки крови с целью дифференциальной диагностики при подозрении на злокачественный процесс [16], [27], [28], [29], [30].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

  Комментарий: большинство биохимических маркеров ОЯ не являются специфическими, поэтому для первичной диагностики новообразований яичников их использование ограничено. Раковый антиген 125 (СА125) и человеческий эпидидимальный секреторный белок 4 (НЕ4) являются наиболее изученными маркерами ОЯ. Уровень СА 125 > 35 МЕ/мл и выше обнаруживается у 78 - 100% больных раком яичника (в основном при серозной форме) [31], [32]. При этом СА125 может повышаться при беременности, эндометриозе, любом воспалительном процессе [30], [33]. В качестве дополнительного маркера наилучшие результаты были получены в отношении НЕ4, который более чувствителен и специфичен, чем СА 125 для диагностики рака яичников (73% против 43,3% и 95% против 76,4% соответственно). Однако он повышается при эндометриозе и может быть ложноположительным при доброкачественных опухолях [32], [33]**Ошибка! Закладка не определена.**. Онкомаркерами, специфичными для герминогенных опухолей яичника, являются: хорионический гонадотропин (ХГЧ), альфа-фетопротеин (АФП), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) специфичный маркер для чистой дисгерминомы (повышается практически в 100% случаев) [27], [28], [30]. У женщин моложе 40 лет с новообразованиями придатков необходимо учитывать редкие формы рака яичников и проводить дальнейшие измерения опухолевых маркеров, включая уровень хорионического гонадотропина человека, лактатдегидрогеназы и альфа-фетопротеина [29].

  При двусторонних образованиях яичников с целью дифференциальной диагностики и исключения метастатического поражения яичников дополнительно применяется исследование уровня таких онкомаркеров сыворотки крови, как раковый эмбриональный

антиген (РЭА), раковый антиген 19-9 (СА19-9), раковый антиген 15-3 (СА15-3). Уровень РЭА повышается при колоректальном раке, СА 15-3 при раке молочной железы, реже при колоректальном раке, раке легких, яичников, шейки матки и эндометрия. СА 19-9 – онкомаркер поражения поджелудочной железы, печени, желчных протоков, сигмовидной и прямой кишки [29], [34], [35].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендовано назначение ультразвукового исследования органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) (УЗИ) ультразвуковым трансвагинальным датчиком (при возможности) у пациенток с подозрением на опухоль яичника в качестве первичной инструментальной диагностики заболевания [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: УЗИ должно использоваться на первичном этапе обследования всех возрастных групп пациенток [20], [36], [37].

Уменьшенные размеры яичников, отсутствие антральных фолликулов характерны для приобретенной атрофии яичников и маточных труб.

Ультразвуковая диагностика незаменима в диагностике гематосальпинкса благодаря детальной визуализации степени расширения просвета маточной трубы, толщины стенки, однородности или слоистости содержимого в просвете.

Ультразвуковая диагностика позволяет выявить гематому между листками широкой связки.

Основным методом диагностики кистозной аномалии развития яичника является ультразвуковое исследование, позволяющее оценить размер, структуру и характер кисты.

Высокочастотный сканер выявляет структуру яичника и трубы в грыжевом мешке, допплер выявляет наличие или отсутствие кровотока при перекруте, что диагностически значимо при выпадении и грыже яичника и маточной трубы

- Рекомендовано использовать стандартные описания и терминологию новообразований яичников (Международная группа анализа опухолей яичников (IOTA), стандартизированная шкала O-RADS) при УЗ-диагностике [38], [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Международная группа по анализу опухолей яичников (IOTA) на основании проведенных рандомизированных исследований разработала ультразвуковые критерии для доброкачественных и злокачественных опухолей яичников («B-правило» и «M-правило» соответственно), чувствительность и специфичность которых достигают 95%

и 91% соответственно [38], [40], [41] (См. Приложение А3.1). Одной из современных перспективных систем оценки ультразвуковых характеристик ОЯ является стандартизированная шкала O-RADS (Ovarian-Adnexal Reporting and Data System), опубликованная в 2018 г. Американской коллегией радиологов, целью которой является улучшение междисциплинарного взаимодействия специалистов (функциональных диагностов, гинекологов и онкологов) и повышение точности диагностики [42], [43]. (См. Приложение А3.1).

- Не рекомендовано использование компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза для рутинной диагностики опухолей яичников [20], [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: МРТ не рекомендовано для первичного обследования, направленного на выявление опухолей яичников [20], [36], [37]. МРТ малого таза применяется в качестве дополнительного метода обследования в случае «неопределенных» ОЯ по данным УЗИ (чувствительность и специфичность метода 96,6% и 94,0% соответственно) [20], [44].

- Рекомендовано проведение МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием при невозможности исключить злокачественное новообразование яичника по данным УЗИ и МРТ без контрастирования; при сочетанных заболеваниях органов малого таза, при обширном спаечном процессе после предыдущих оперативных вмешательствах [20], [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: МРТ с контрастированием улучшает дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных опухолей яичников в большей степени, чем УЗИ с ЦДК, МРТ без контрастирования и КТ. МРТ с контрастированием показано для уточнения анатомических взаимоотношений исследуемых структур, характера роста опухоли, выявления признаков асцита, а также пациенткам, у которых УЗИ органов малого таза оказалось неинформативным [20], [44].

- Рекомендован расчет индекса риска малигнизации (IRM) с целью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований яичников на дооперационном этапе [29], [45].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: расчет IRM должен быть использован в комплексной оценке ОЯ до оперативного лечения. Чувствительность и специфичность данного метода достигают 70 - 78% и 87 - 90% соответственно [29], [45], в то время как чувствительность и специфичность

определения только уровня CA 125 у пациенток в пери- и постменопаузе не превышает 78%. В норме IRM не превышает 200. Повышение его выше 200 является предиктором развития рака яичников. (См. Приложение А3.1). Было установлено, что УЗ-критерии, разработанные IOTA являются более точными, чем IRM [45].

- Рекомендован прием (осмотр, консультация) врача-онколога при подозрении на злокачественное образование яичников [20], [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: пациенток с ОЯ необходимо направлять на консультацию к врачу-онкологу при высоком риске рака яичников, согласно сбору семейного анамнеза [20], [36]; высоком риске рака яичников согласно прогностической модели IOTA, RMI [38], [42]; неподвижных опухолевых массах в малом тазу или билатеральных опухолевых массах плотной или узловатой консистенции у пациенток в постменопаузе; асците; подозрении на наличие регионарных или отдаленных метастазов [20].

- Не рекомендована пункция образования яичника кистозного строения (по НМУ - пункция кисты яичника и аспирация экссудата) [20], [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: аспирационная биопсия содержимого опухоли мало информативна, ее чувствительность для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников не превышает 25%, высок риск диссеминации процесса; категорически не рекомендована при ультразвуковых признаках малигнизации в целях сохранения абластичности [20].

- Рекомендовано проведение лапароскопии как метода диагностики и непосредственного лечения при ДОЯ [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: применение лапароскопического доступа позволяет определить подвижность опухоли, оценить внутреннюю структуру образования, взять биопсию для определения морфологической структуры заболевания и степени распространения процесса, визуализировать небольшие опухоли яичника, не приводящие к объемной трансформации опухоли. При диагностической лапароскопии может быть взята биопсия только солидной опухоли со срочным интраоперационным морфологическим исследованием и цитологическим исследованием перитонеальной жидкости [12].

- Рекомендовано для подтверждения доброкачественного характера опухоли яичников проведение патологоанатомического исследования операционного материала (по

НМУ - Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала яичника) [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: окончательно судить о характере процесса (доброкачественный/злокачественный) и прогнозе заболевания, возможно только после получения результата развернутого морфологического исследования удаленного макропрепарата [20].

Иные диагностические исследования.

Отсутствуют

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

3.1 Медикаментозное лечение

- Не рекомендовано применение комбинированных оральных контрацептивов ((КОК) – по АТХ – Гестагены и эстрогены фиксированные комбинации) прогестагенов (по АТХ - Гестагены) и левоноргестрела в форме внутриматочной терапевтической системы ((ВМС-ЛНГ) – по АТХ – Пластиковые гестагенсодержащие ВМС) у пациенток с ДОЯ [29], [46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: назначение КОК (по АТХ – Гестагены и эстрогены фиксированные комбинации) не ускоряет регресс функциональных кист яичников. При выжидательной тактике у пациенток функциональными кистами яичников без медикаментозного лечения достигаются показатели выздоровления, аналогичные таковым при применении КОК (по АТХ – Гестагены и эстрогены фиксированные комбинации) [20], [29], [46]. Оправдано профилактическое применение КОК (по АТХ – Гестагены и эстрогены фиксированные комбинации) у пациенток с рецидивирующими геморрагическими кистами, разрывом кисты и апоплексией яичников в анамнезе [20], [29], [47].

3. 2 Хирургическое лечение

- Рекомендовано хирургическое лечение ДОЯ преимущественно с использованием лапароскопического доступа (по НМУ - Удаление кисты яичника с

использованием видеоэндоскопических технологий) при наличии условий и отсутствии противопоказаний [34].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Лапароскопический доступ является преимущественным пред лапаротомией. Лапароскопия связана с менее продолжительным сроком госпитализации, более быстрым восстановлением, меньшей выраженностью болевого синдрома и кровотечения по сравнению с лапаротомией [48].

- Рекомендовано при ДОЯ выполнять резекцию яичников (по НМУ - Удаление кисты яичника с использованием видеоэндоскопических технологий) у пациенток репродуктивного возраста [20], [36], [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Целью оперативного вмешательства у пациенток репродуктивного возрастя с ДОЯ является: 1) полное удаление новообразования; 2) сохранение репродуктивной функции [20].

Пациенткам репродуктивного возраста с ДОЯ в целях сохранения овариального резерва следует проводить резекцию яичников путем энуклеации капсулы образования, минимально травмируя корковый слой и максимально сохраняя здоровую ткань яичника. При перекруте придатков матки у пациенток репродуктивного возраста с ДОЯ допустимо выполнять их деторсию при сохранении признаков жизнеспособности ткани. Апоплексия яичника, сопровождаемая кровотечением, требует коагуляции места разрыва с энуклеацией стенки кисты.

Важно во время операции по поводу ДОЯ соблюдать принципы абластичности, удалять капсулу кистозного образования в эндоконтейнере абластично [48].

При больших образованиях яичников следует проводить гемостаз ложа после энуклеации с помощью биполярной коагуляции или расфокусированного луча лазера, а формирование структурной целостности следует проводить ушиванием яичника с захватом дна с использованием рассасывающегося шовного материала, что способствует правильной репаративной регенерации, сохранению овариального резерва и препятствует образованию спаечного процесса.

Хирургическое лечение гематосальпинкса у пациенток репродуктивного возраста должно быть направлено на сохранение маточной трубы, однако, в ряде случаев требуется ее удаление.

Хирургическое лечение гематомы широкой связки матки зависит от размеров и клинической картины, причины заболевания.

- Рекомендовано выполнять аднексэктомию пациенткам в постменопаузе с ДОЯ (по НМУ - Сальпинго-оофорэктомия с использованием видеоэндоскопических технологий; Сальпинго-оофорэктомия лапаротомическая) [20], [36], [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Перед оперативным лечением необходимо согласовывать доступ и объем оперативного вмешательства с пациенткой. Объем оперативного лечения зависит от сочетанной патологии [20]. При поражении смежных органов в хирургическую бригаду необходимо включать профильных специалистов (врача-уролога, врача-хирурга, врача-онколога и др.) [20].

3.3 Иное лечение

Лечение пациенток репродуктивного возраста с приобретенной атрофией яичников и маточных труб направлено на коррекцию нарушений менструального цикла, при наличии жалоб на бесплодие – ранняя репродуктивная помощь.

Тактика лечения пациенток с кистозной аномалией развития яичника зависит от возраста пациентки, размера и характера кисты. Функциональные кисты у новорождённых и детей часто не требуют вмешательства и подлежат динамическому наблюдению.

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 осмотр (консультация) врача-физиотерапевта для определения тактики восстановительного лечения пациенток с доброкачественными опухолями яичников после оперативного лечения [49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- Рекомендовано проводить ежегодные профилактические осмотры в рамках первичной медико–санитарной помощи с целью раннего выявления ОЯ и профилактики рецидивирования [20], [49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: С целью выявления новообразований и отклонений в состоянии внутренних половых органов проводится бимануальное влагалищное исследование и УЗИ органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное).

Не предусмотрены специальная диетотерапия, прием пищевых добавок, витаминов и минеральных добавок в качестве метода лечения заболевания пациенткам с доброкачественными опухолями яичников [20], [49].

- Рекомендовано при впервые выявленном новообразовании яичников с доброкачественными характеристиками по УЗИ (функциональные кисты), не сопровождающихся клиническими симптомами, динамическое наблюдение с повторным УЗИ органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) через 2 - 3 месяца [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: независимо от возраста женщин, бессимптомные, простые, односторонние, однокамерные кисты яичников диаметром менее 5 см имеют низкий риск злокачественной опухоли (риск злокачественного новообразования < 1%) [50], [51], [52]. В крупных проспективных исследованиях было показано, что большинство простых кистозных образований подвергается регрессу самостоятельно в течение короткого времени не зависимо от возраста пациентки. Кисты желтого тела или функциональные кисты яичников (геморрагические кисты) диаметром менее 5 см. регрессируют самостоятельно в течение 2 – 3 месяцев [53], [54]. Хирургическое вмешательство не проводится пациентам с впервые выявленными бессимптомными простыми или однокамерными кистозными новообразованиями яичников диаметром до 5 см. При нормальных уровнях СА 125 сыворотки крови тактика ведения консервативная, с повторным обследованием через 2 - 3 месяца.

Истинные опухоли, опухоли подозрительные на злокачественные требуют оперативного лечения. Геморрагические кисты яичников (кисты желтого тела и функциональные кисты) не должны возникать в детском возрасте (до начала полового созревания) и у женщин в постменопаузе. Если они диагностируются у данных пациенток, то требуют дополнительного обследования и оперативного лечения [36], [37].

6. Организация оказания медицинской помощи

- Рекомендована госпитализация пациенток с ДОЯ для оказания медицинской помощи в стационары соответствующего уровня в зависимости от размеров ОЯ, наличия сопутствующей соматической патологии, спаечного процесса и т.д. [38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: экстренная помощь может быть оказана в стационарах 1 и 2 уровня. Медицинская помощь в стационарах 3 уровня оказывается при наличии сопутствующей тяжелой соматической патологии у пациенток с ОЯ, опухолей больших размеров,

сочетании с выраженным спаечным процессом с вовлечением соседних органов, опухолей неуточненного происхождения, состояний, требующих оказания высокотехнологической помощи, сохранения функции репродуктивной системы

- Рекомендовано перед проведением оперативного вмешательства по поводу ДОЯ получить информированное согласие пациентки на планируемый объем операции, возможность расширения объема при выявлении злокачественной патологии [38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Перед лапароскопией с пациенткой должны быть обсуждены следующие вопросы [38]:

- Что в себя включает лапароскопия;
- Преимущества и риски;
- Возможный эффект на овариальный резерв и фертильность;
- Возможный объем оперативного лечения при выявлении злокачественной патологии.

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию [38]**:**

2) разрыв кисты или перекрут ножки кисты;

3) болевой синдром при наличии объемных образований в малом тазу;

4) симптомы острого живота.

Учитывая необходимость оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи пациенткам с ДОЯ, рекомендована госпитализация в медицинскую организацию 3 группы.

При вовлечении в процесс смежных органов необходима консультация соответствующих специалистов.

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

7.1 Тактика лечения и ведения пациенток с доброкачественными объемными образованиями придатков матки во время беременности

Частота встречаемости ДОЯ во время беременности составляет 2% [55]. Большинство из этих образований обнаруживаются в течение первого триместра беременности и представляют собой функциональные кисты, которые самостоятельно регрессируют во втором триместре беременности. У беременных спонтанно регрессируют около 80 - 95% кист яичников размерами < 6 см в диаметре [55].

Ведение пациенток с объемными образованиями придатков матки, выявленными в I триместре, определяется клинико-анамнестическими и эхографическими данными. Наиболее часто эти яичниковые образования кистозного строения в I триместре представлены кистой желтого тела, которая регрессирует самостоятельно. При отсутствии положительной динамики диагностируется опухоль яичников, которая в большинстве случаев является зрелой тератомой или серозной цистаденомой [55]. ОЯ, персистирующие на протяжении беременности, чаще всего являются функциональными кистами с очень низкой частотой озлокачествления или зрелыми кистозными тератомами с частотой малигнизации от 2% до 6% [55].

- Рекомендовано проведение УЗИ (обследование первой линии) для диагностики ОЯ у беременных [55], [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Комментарий:** В зависимости от срока гестации, в ряде случаев целесообразно проведение абдоминального УЗИ ввиду смещения опухоли за пределы малого таза беременной маткой. При необходимости и по показаниям, на основании решения консилиума врачей, могут быть использованы КТ и МРТ без контрастирования [71,72]. Проведение МРТ (обследование второй линии, после УЗИ) у беременных с неуточненными образованиями яичников для окончательной диагностики и дифференциального диагноза между доброкачественными и злокачественными новообразованиями [56].

- Исследование уровня СА 125 не рекомендовано, т.к. его уровень может быть повышен на протяжении всей беременности [20], [55].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –

5).

- Рекомендовано хирургическое лечение ДОЯ у беременных преимущественно с использованием лапароскопического доступа (при наличии условий и отсутствии противопоказаний) [48], [55], [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Оперативное вмешательство у беременных должно выполняться опытным врачом в учреждении 3-го уровня. В периоперационном периоде необходимо проводить мониторинг сердцебиения плода [58], [57]. Оперативное вмешательство при беременности может осложнять ее последующее течение. Однако, исходы беременности после планового хирургического лечения ДОЯ, лучше, чем выполненного в экстренном порядке в связи с развитием осложнений [57].

Критерии оценки качества медицинской помощи

N п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Проведен визуальный осмотр наружных половых органов, осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное исследование	Да/Нет
2.	Проведено ультразвуковое исследование органов малого таза комплексное (УЗИ) ультразвуковым трансвагинальным датчиком (при возможности) у пациенток с подозрением на опухоль яичника	Да/Нет
3.	При ДОЯ выполнена резекция яичников у пациенток репродуктивного возраста	Да/Нет
4.	Для подтверждения доброкачественного характера опухоли яичников проведено патологоанатомического исследования операционного материала (по НМУ - Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала яичника)	Да/Нет

Список литературы

[1] *The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. ACOG Committee Opinion. SGO No.716, Nov 2017. .*

[2] *Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. Histopathology. 2020 Jan;76(1):151-156. doi: 10.1111/his.13977. .*

[3] *Substrate curvature induces fallopian tube epithelial cell invasion via cell-cell tension in a model of ovarian cortical inclusion cysts. Fleszar AJ, Walker A, Kreeger PK, Notbohm J.Integr Biol (Camb). 2019. .*

[4] *The Extracellular Matrix of Ovarian Cortical Inclusion Cysts Modulates Invasion of Fallopian Tube Epithelial Cells. Fleszar AJ et al. 2018. .*

[5] *Observations on the origin of ovarian cortical inclusion cysts in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. Park KJ et al. 2018. .*

[6] *Two types of ovarian cortical inclusion cysts: proposed origin and possible role in ovarian serous carcinogenesis. Banet N, Kurman RJ.Int J Gynecol Pathol. 2015. .*

[7] *Serous ovarian tumors. Diebold J.Pathologe. 2014. .*

[8] *Overview of non-epithelial ovarian tumours: Incidence and survival in the Netherlands, 1989-2015. van der Hel OL, Timmermans M, van Altena AM, Kruitwagen RFPM, Slangen BFM, Sonke GS, van de Vijver KK, van der Aa MA.Eur J Cancer. 2019. .*

[9] *Detailed overview on rare malignant ovarian tumors. Aust S et al.Bull Cancer. 2020. .*

[10] *Ovarian sex-cord stromal tumours and small cell tumours: Pathological, genetic and management aspects. Boussios S, Moschetta M, Zarkavelis G, Papadaki A, Kefas A, Tatsi K.Crit Rev Oncol Hematol. 2017. .*

[11] *Clinicopathologic features, incidence, and survival trends of gynecologic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis. Gibbs J, Mei S, Economos K, Lee YC, Kanis MJ.Am J Obstet Gynecol. 2019. .*

[12] *Гинекология: учебник / под ред. В.Г. Брусенко, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. .*

[13] *C. Sourial, V. et al. Ovarian inguinal hernia: systematic review up to Feb 2018. Ann R Coll Surg Engl. 2020. .*

[14] *Ovarian Cyst. Mobeen S, Apostol R.2020 Jul 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. .*

[15] *American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. Obstet Gynecol. 2016. .*

[16] *Савельева Г. М. и др. Гинекология. Национальное руководство //М.: ГЭОТАР-Медиа.*

– 2020. .

[17] *Герфанова Е.В., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Ивашина С.В. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. .*

[18] *Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS., FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. .*

[19] *Sehemby M et al. Virilising ovarian tumors: a single-center experience. Endocr Connect. 2018 Dec;7(12):1362-1369. .*

[20] *Guideline No. 404: Initial Investigation and Management of Benign Ovarian Masses. Wolfman W, Thurston J, Yeung G, Glanc P.J Obstet Gynaecol Can. 2020. .*

[21] *Diagnosis of Ovarian Torsion: Is It Time to Forget About Doppler? Grunau GL, Harris A, Buckley J, Todd NJ.J Obstet Gynaecol Can. 2018. .*

[22] *A review of ovary torsion. Huang C, Hong MK, Ding DC.Ci Ji Yi Xue Za Zhi. 2017 Jul-Sep;29(3):143-147. .*

[23] *Ovarian Torsion. Guile SL, Mathai JK.2020 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. .*

[24] *Varras M Tsikini A Polyzos D et al. Uterine adnexal torsion: pathologic and gray-scale ultrasonographic findings. Clin Exp Obstet Gynecol. 2004. .*

[25] *Clinical risk factors for ovarian torsion. Asfour V, Varma R, Menon P.J Obstet Gynaecol. 2015;35(7):721-5. doi: 10.3109/01443615.2015.1004524. Epub 2015. .*

[26] *Friedrich L., Meyer R., Levin G. Management of adnexal mass: A comparison of five national guidelines //European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2021. .*

[27] *A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index Maria Lycke 1, Björg Kristjansdottir 2, Karin Sundfeldt 2Randomized Controlled Trial Gynecol Oncol. 2018. .*

[28] *Borderline ovarian tumors: Guidelines from the French national college of obstetricians and gynecologists (CNGOF). Bourdel N et al., Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021. .*

[29] *Guideline No. 403: Initial Investigation and Management of Adnexal Masses. Salvador S, Scott S, Glanc P, Eiriksson L, Jang JH, Sebastianelli A, Dean E.J Obstet Gynaecol Can. 2020. .*

[30] *Comparison between Serum HE4 and CA125 as Tumor Markers in Premenopausal Women with Benign Pelvic Mass. Huang X, Wang Y, He X, Kang F, Luo L, Su Z, Ye H.Clin Lab. 2019. .*

[31] *Comparison of CA125, HE4, and ROMA index for ovarian cancer diagnosis. Zhang L,*

Chen Y, Wang K.Curr Probl Cancer. 2019. .

[32] *Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G.J Ovarian Res. 2019. .*

[33] *HE4 in the differential diagnosis of ovarian masses. Granato T, Porpora MG, Longo F, Angeloni A, Manganaro L, Anastasi E.Clin Chim Acta. 2015. .*

[34] *Sagi-Dain L, Lavie O, Auslander R, et al. CA 19-9 in evaluation of adnexal mass: retrospective cohort analysis and review of the literature. Int J Biol Markers 2015. .*

[35] *Sagi-Dain L, Lavie O, Auslander R, et al. CEA in evaluation of adnexal mass: retrospective cohort analysis and review of the literature. Int J Biol Markers 2015. .*

[36] *Diagnosis and Management of Adnexal Masses. Biggs WS, Marks ST.Am Fam Physician. 2016. .*

[37] *The Management of Ovarian Cysts in Postmenopausal Women. RCOG Green-top Guideline No. 34, July 2016. .*

[38] *Simple descriptors and simple rules of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group: a prospective study of combined use for the description of adnexal masses. Peces Rama A, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015. .*

[39] *Andreotti R. F. et al. O-RADS US risk stratification and management system: a consensus guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee //Radiology. – 2020. .*

[40] *Evaluation of adnexal tumours in the International Ovarian Tumor Analysissystem in reference to histopathological results. Nowak A, Soja M, Masternak M, Mokros Ł, Wilczyński J, Szubert M.Prz Menopauzalny. 2019. .*

[41] *Retrospective analysis of transvaginal ultrasound-guided aspiration of simple ovarian cysts. Kostrzewa M, Zając A, Wilczyński JR, Stachowiak G.Adv Clin Exp Med. 2019. .*

[42] *Thomassin-Naggara I. et al. Ovarian-adnexal reporting data system magnetic resonance imaging (O-RADS MRI) score for risk stratification of sonographically indeterminate adnexal masses. JAMA Netw Open. 2020. .*

[43] *O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. Andreotti RF, Timmerman et al., Glanc P.Radiology. 2020. .*

[44] *Sasaguri K. et al. External validation of ADNEX MR SCORING system: a single-centre retrospective study. Clin. Radiol. 2019. .*

[45] *Sayasneh A Kaijser J Preisler J et al. A multicenter prospective external validation of the diagnostic performance of IOTA simple descriptors and rules to characterize ovarian*

masses. Gynecol Oncol. 2013. .

[46] *Grimes D.A., Jones L.B., Lopez L.M., Schulz K.F. Oral contraceptives for function ovarian cysts // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. .*

[47] *Naz T Akhter Z Jamal T Oral contraceptives versus expectant treatment in the management of functional ovarian cysts. J Med Sci. 2011. .*

[48] *В.И. Кулаков, Л.В. Адамян. Эндоскопия в гинекологии: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. .*

[49] *Адамян Л. В. Состояние репродуктивной системы у больных доброкачественными опухолями внутренних гениталий и принципы восстановительного лечения: Дис.… д-ра мед. наук //Москва. – 1985.* Москва.

[50] *Jacobs IJ Menon U Ryan A et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet. 2016. .*

[51] *Greenlee RT Kessel B Williams CR et al. Prevalence, incidence, and natural history of simple ovarian cysts among women >55 years old in a large cancer screening trial. Am J Obstet Gynecol. 2010. .*

[52] *Sharma A Apostolidou S Burnell M et al. Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with ultrasound-detected ovarian masses: a prospective cohort study within the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). 2012. .*

[53] *van Nagell JR Jr Miller RW DeSimone CP et al. Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. Obstet Gynecol. 2011. .*

[54] *Buys SS Partridge E Black A et al.Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. JAMA. 2011. .*

[55] *Guidelines for the Use of Laparoscopy for during Pregnancy. SAGES May 2017. .*

[56] *Oral E. et al. Concomitant endometriosis in malignant and borderline ovarian tumours //Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2018. – Т. 38. – №. 8. – С. 1104-1109. .*

[57] *Мартынов С.А., Хирургическая тактика при лечении беременных с опухолевидными образованиями и опухолями яичников// Дис. д.м.н. 2016. .*

[58] *Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». .*

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Адамян Лейла Владимировна - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Заслуженный деятель науки России, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и Репродуктивной медицины Российского Университета Медицины, главный специалист Минздрава России по гинекологии, является членом общества по репродуктивной медицине и хирургии, Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, Российской ассоциации по эндометриозу, Российского общества акушеров-гинекологов.

Асатурова Александра Вячеславовна – д.м.н., заведующая 1-м патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ.

Артымук Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе, , является членом Российского общества акушеров-гинекологов.

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Дальневосточном федеральном округе (г. Чита), является членом Российского общества акушеров-гинекологов, президент Забайкальского общества акушеров-гинекологов.

Беженарь Виталий Федорович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, является членом общества по репродуктивной медицине и хирургии, Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, Российского общества акушеров-гинекологов.

Доброхотова Юлия Эдуардовна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Заслуженный врач РФ, Заслуженный Деятель науки РФ, Лауреат Премии Правительства РФ, является членом общества по репродуктивной медицине и хирургии, Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, Российского общества акушеров-гинекологов.

Киселев Станислав Иванович - доктор медицинских наук, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, является членом Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, Российского общества акушеров-гинекологов.

Малышкина Анна Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Центральном федеральном округе, является членом общества по репродуктивной медицине и хирургии, Российского общества акушеров-гинекологов.

Сальникова Ирина Александровна - кандидат медицинских наук, научный сотрудник 2 гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Тоноян Нарине Марзпетуновна – кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог отделения оперативной гинекологии ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ.

Уварова Елена Витальевна - Член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая 2 гинекологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Минздрава России, президент Ассоциации детских и подростковых гинекологов России, член Российского общества акушеров-гинекологов

Филиппов Олег Семенович – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный внештатный акушер-гинеколог ФМБА России, заместитель директора ФНКЦ детей и подростков ФМБА России, профессор кафедры акушерства, гинекологии и Репродуктивной медицины Российского Университета Медицины.

Ярмолинская Мария Игоревна - профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор,

заведующий отделом гинекологии и эндокринологии репродукции ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии имени Д.О.Отта», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И. И. Мечникова Минздрава России, является членом Российского общества акушеров-гинекологов.

Конфликт интересов:

Все члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-акушеры-гинекологи,
2. Врачи-эндокринологи,
3. Врачи-хирурги,
4. Врачи-урологи,
5. Врачи-онкологи,
6. Врачи семейной медицины,
7. Студенты, ординаторы, аспиранты, преподаватели медицинских вузов.

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 учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. N 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком яичников, маточной трубы или первичным раком брюшины. Ассоциация онкологов России, 2014.
4. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 1080 с.
5. Савельева Г. М. и др. Гинекология: национальное руководство. Краткое издание / гл. ред. Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, В.Е. Радзинский, И.Б. Манухин. – 2-у изд., перераб. И доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 1056 с. – DOI: 10.33029/9704-5739-9-GIN-2020-1-056.
6. Клиническая онкогинекология: в 3 т./ под ред. Ф.Дж. Дисаи, У.Т. Крисмана; пер с англ. под ред. Е.Г. Новиковой. - М.: Практическая медицина, 2012. - Т.3. -с.: ил.
7. Guideline No. 404: Initial Investigation and Management of Benign Ovarian Masses. Wolfman W, Thurston J, Yeung G, Glanc P.J Obstet Gynaecol Can. 2020 Aug;42(8):1040-1050.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2020.01.014.PMID: 32736855
8. Guideline No. 403: Initial Investigation and Management of Adnexal Masses. Salvador S, Scott S, Glanc P, Eiriksson L, Jang JH, Sebastianelli A, Dean E.J Obstet Gynaecol Can. 2020 Aug;42(8):1021-1029.e3. doi: 10.1016/j.jogc.2019.08.044.PMID: 32736853
9. The Management of Ovarian Cysts in Postmenopausal Women. RCOG Green-top Guideline No. 34, July 2016.
10. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, Benacerraf BR, Bennett GL, Bourne T, Brown DL, Coleman BG, Frates MC, Goldstein SR, Hamper UM, Horrow MM, Hernanz-Schulman M, Reinhold C, Rose SL, Whitcomb BP, Wolfman WL, Glanc P.Radiology. 2020 Jan;294(1):168-185. doi: 10.1148/radiol.2019191150. Epub 2019 Nov 5.PMID: 3168792

11. Grimes D.A., Jones L.B., Lopez L.M., Schulz K.F. Oral contraceptives for function ovarian cysts // Cochrane Database Syst. Rev. 2014/ Vol. 4/ CD006134.
12. В.И. Кулаков, Л.В. Адамян. Эндоскопия в гинекологии: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – 384 с.: ил.
13. Серов В. Н., Сухих Г. Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология //М: ГЭОТАР-Медиа.-4-е изд.-2017. Москва: Проблемы репродукции.

Приложение А3.1 Гистологическая классификация опухолей яичников (ВОЗ, 2020).

а. Эпителиальные опухоли		
1.2. Серозные опухоли		
	Доброкачественные:	
		серозная цистаденома
		серозная цистаденофиброма
		серозная поверхностная папиллома
	Пограничные:	
		серозная пограничная опухоль
		серозная пограничная опухоль - микропапиллярный вариант
	Злокачественные:	
		высокодифференцированная серозная карцинома
		низкодифференцированная серозная карцинома
1.2. Муцинозные опухоли		
	Доброкачественные:	
		муцинозная цистаденома
		муцинозная аденофиброма
	Пограничные:	
		муцинозная пограничная опухоль
	Злокачественные:	

		муцинозная карцинома
1.3. Эндометриоидные опухоли		
	Доброкачественные:	
		эндометриоидная цистаденома
		эндометриоидная аденофиброма
	Пограничные:	
		эндометриоидная пограничная опухоль
	Злокачественные:	
		эндометриоидная карцинома
		Серомуцинозная карцинома
1.4. Светлоклеточные опухоли		
	Доброкачественные:	
		светлоклеточная цистаденома
		светлоклеточная аденофиброма
	Пограничные:	
		пограничная светлоклеточная опухоль
	Злокачественные:	
		светлоклеточная карцинома
1.5. Опухоли Бреннера		
	Доброкачественные:	
		опухоль Бреннера
	Пограничные:	
		пограничная опухоль Бреннера
	Злокачественные:	
		злокачественная опухоль Бреннера
1.6. Серомуцинозные опухоли		
	Доброкачественные:	
		серомуцинозная цистаденома
		серомуцинозная цистаденофиброма

	Пограничные:	
		пограничная серомуцинозная опухоль
1.7. Другие карциномы		
		Мезонефроподобная аденокарцинома
		Недифференцированная карцинома
		Дедифференцированная карцинома
		Карциносаркома
		Смешанноклеточная карцинома
1.8 Мезенхимальные опухоли		
		эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности
		эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности
		лейомиома
		лейомиосаркома
		гладкомышечная опухоль неопределенного злокачественного потенциала
		миксома
2.1. Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли		
		аденосаркома
3. Опухоли стромы полового тяжа		
3.1. Опухоли стромы и полового тяжа		
		фиброма
		клеточная фиброма
		текома
		текома с лютеинизацией
		склерозирующая стромальная опухоль
		перстневидно-клеточная стромальная опухоль
		микрокистозная стромальная опухоль
		опухоль из клеток Лейдига

	стероидоклеточная опухоль
	злокачественная стероидоклеточная опухоль
	фибросаркома
3.2. Опухоли из клеток полового тяжа	
	гранулезоклеточная опухоль взрослого типа
	гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа
	опухоль из клеток Сертоли
	опухоль из клеток полового тяжа с аннулярными трубочками
3.3. Смешанные опухоли из клеток стромы и полового тяжа	
Опухоли из клеток Сертоли-Лейдига	
	Высокодифференцированные
	Умереннодифференцированные
	Низкодифференцированные
Опухоли из клеток полового тяжа и стромы, не классифицируемые	
Гинаднробластома	
4. Герминогенные опухоли	
	тератома, доброкачественная
	незрелая тератома
	дисгерминома
	опухоль желточного мешка
	эмбриональный рак
	хорионкарцинома
	смешанная герминогенная опухоль
5. Монодермальные тератомы и соматические опухоли, формирующиеся из дермоидных кист	
Струма яичника, доброкачественная	
Струма яичника, злокачественная	
Струмальный карциноид	
Тератома со злокачественной трансформацией	

6. Смешанные опухоли из зародышевых клеток и клеток полового тяжа и стромы	
	гонадобластома
	смешанная опухоль из герминогенных клеток и клеток полового тяжа и стромы, неклассифицируемая
7. Прочие опухоли	
	аденома сети яичника
	аденокарцинома сети яичника
	опухоль из клеток Вольфова протока
	мелкоклеточная карцинома, гиперкальциемический тип
	мелкоклеточная карцинома, гиперкальциемический тип с крупными клетками
	опухоль Вильмса
	солидная псевдопапиллярная опухоль
8. Опухолеподобные состояния	
	фолликулярная киста
	киста желтого тела
	крупная солитарная лютеинизирующая фолликулярная киста
	гиперреактивная лютеинизация
	лютеома беременности
	стромальная гиперплазия и гипертекоз
	Фиброматоз и массивный отек
	гиперплазия клеток Лейдига
	Другие
9. Вторичные опухоли	

УЗ-признаки классификации доброкачественных и злокачественных опухолей «Простые правила» (IOTA Group)

УЗ-признаки доброкачественных опухолей	УЗ-признаки злокачественных опухолей

Однокамерная киста	Участки солидного компонента
Размеры солидного компонента < 7 мм	Асцит
Наличие акустических теней	Не менее 4 папиллярных структур
Гладкостенная многокамерная опухоль диаметром < 100 мм	Многокамерная опухоль с множественными солидными компонентами размерами> = 100 мм
Отсутствие кровотока при ЦДК	Сильно выраженный кровоток при ЦДК

*O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus **Guideline** from the ACR **Ovarian-Adnexal** Reporting and Data System Committee.*
Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, Benacerraf BR, Bennett GL, Bourne T, Brown DL, Coleman BG, Frates MC, Goldstein SR, Hamper UM, Horrow MM, Hernanz-Schulman M, Reinhold C, Rose SL, Whitcomb BP, Wolfman WL, Glanc P.Radiology. 2020 Jan;294(1):168-185. doi: 10.1148/radiol.2019191150. Epub 2019 Nov 5.PMID: 31687921

O-RADS Стандартизованная система ультразвуковой классификации опухолей яичников

o-rads	**Степень риска малигнизации**	**Риск малигнизации (IOTA)**	**Признаки**	**Тактика в менопаузе**	**Тактика в постменопаузе**
0	**Недостаточно данных**	Не определен		Повторное или альтернативое исследование	
1	**Нормальный яичник**	Не определен	Фолликул в виде простой кисты ≤ 3 см	Не требуется	Не определена
			Желтое тело ≤ 3 см		
2	**Почти несомненно доброкачественное**	< 1%	Простая киста ≤ 3 см	Не определена	Не требуется
			Простая киста 3 – 5 см	Не требуется	Наблюдение в течение 1 года*
			Простая киста > 5 - < 10 см	Наблюдение 8 – 12 недель (исследование в пролиферативную фазу	

				менструального цикла)	
			Не «простая» киста, однокамерная, гладкостенная ≤ 3 см	Не требуется	
			Не «простая» киста, однокамерная > 3 - < 10 см	Наблюдение 8 – 12 недель (исследование в пролиферативную фазу менструального цикла)	Определяется клиницистом (не онкологом)
			Типичная геморрагическая киста	≤ 5 см – не требуется	
				> 5 - < 10 см – наблюдение 8 – 12 недель, при росте тактика определяется клиницистом	
*наблюдение в течение 1 года, при отсутствии роста или уменьшении – ежегодные обследования в течение 5 лет			Типичная дермоидная киста < 10 см	Наблюдение 8 – 12 недель для уточнения диагноза. Затем оперативное лечение или наблюдение*	
			Типичная эндометриоидная киста < 10 см	Пределяется клиницистом (не онкологом)	
			Простая параовариальная киста**		
			Типичная перитонеальная киста**		
**любого размера			Типичный гидросальпинкс **		
3	**Низкий риск**	1 - < 10%	Однокамерная простая или непростая киста ≥ 10 мм	Определяется клиницистом (не онкологом)	

			«типичная» дермоидная, эндометриоидная, геморрагическая ≥ 10 мм	
			Однокамерная киста с неровностями внутреннего контура высотой < 3 мм	
			Многокамерная киста < 10 см, с ровным внутренним контуром, васкуляризация 1 – 3	
			Солидное образование с ровным контуром, васкуляризация 1	
4	**Средний риск**	10 - < 50%	Многокамерная киста ≥ 10 см, с ровным внутренним контуром, васкуляризация 1 - 3	Определяется клиницистом Онкологом
			Многокамерная киста с ровным внутренним контуром, васкуляризация 4	
			Многокамерная киста с неровным внутренним контуром, и/или неровными перегородками	
			Однокамерная киста с солидным компонентом, без папиллярных разрастаний *	
* солидный компонент и папиллярное разрастание согласно лексикону IOTA и O-RADS – это одно и тоже			Однокамерная киста с 1 – 3 папиллярными разрастаниями	Определяется клиницистом Онкологом
			Многокамерная киста с солидным	

			компонентом, васкуляризация 1 - 2	
			Солидное образование с ровным контуром, васкуляризация 2 - 3	
5	**Высокий риск**	**≥ 50%**	Однокамерная киста с ≥4 папиллярными разрастаниями*	Определяется клиницистом Онкологом
			Многокамерная киста с солидным компонентом*, васкуляризация 3-4	
			Солидное образование с ровным контуром, васкуляризация 4	
			Солидное образование с неровным контуром	
			Асцит и/или перитонеальные солидные включения (асцит в сочентании с O-RADS 1-2 может иметь как злокачественную, так и незлокачественую этиологию	
*Солидный компонент и папиллярное разрастание согласно лексикону IOTA и O-RADS – это одно и тоже				

Индекс риска малигнизации для объемных образований в малом тазу (IRM по Jacobs et al, 1990)

Признак		Балльная система	Пример
Менопауза	Пременопауза	1 балл	
	Постменопауза	3 балла	3
УЗИ данные	Многокамерное	Нет ни одного признака = 0 баллов	1 + 1 + 1 = 3
	Солидный компонент		

	Двухсторонние	1 признак = 1 балл 2 - 5 признаков - 3 балла	
	Асцит		
	Метастазы		
CA 125	Абсолютное значение		90
ИРМ = (УЗИ данные) * (менопаузальные данные) * CA-125			3 * 3 * 90 = 810

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение В. Информация для пациента

- Доброкачественные опухоли яичников встречаются в любом возрасте и характеризуются бессимптомным течением, что придает особую ценность ежегодному осмотру гинекологом и ежегодному ультразвуковому исследованию органов малого таза.

- Эффективный скрининг раннего рака яичников отсутствует.

- Боли в нижних отделах живота и пояснице, увеличение живота, слабость, похудание являются поздними симптомами рака яичников.

- Опухоли яичников в 99,0% не приводят к нарушению менструального цикла.

- Возникновение осложнений - перекрут придатков матки, перфорация стенки объемного образования яичника, апоплексия яичника – «острый живот», является поводом для экстренного обращения в гинекологический стационар.

- Более 50% объемных образований придатков матки кистозного строения у менструирующих женщин являются функциональными, т.е. способными к самостоятельному регрессу. Подтверждение функционального характера кистозного образования яичников проводится при повторном ультразвуковом исследовании через 4 - 6 недель от первичного.

- У женщин постменопаузального периода обнаружение кистозного образования яичников в подавляющем большинстве наблюдений является опухолью (доброкачественной или злокачественной). Окончательно судить о характере процесса возможно только после удаления опухоли, т.е. проведенного хирургического лечения.

- При посещении гинеколога необходимо подробно рассказать о ВСЕХ родственниках, страдавших злокачественной опухолью любой локализации как по женской, так и по мужской линии, особенно отмечая рак молочных желез, яичников, эндометрия, толстой кишки и желудка.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не предусмотрено.

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Полип шейки матки

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **N84.1**

Возрастная группа: **Взрослые, дети**

Год утверждения: 2025

Разработчик клинической рекомендации:

- **ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ)**

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 7
2.1 Жалобы и анамнез 7
2.2 Физикальное обследование 7
2.3 Лабораторные диагностические исследования 8
2.4 Инструментальные диагностические исследования 8
2.5 Иные диагностические исследования 9
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 9
3.1 Консервативное лечение 9
3.2 Хирургическое лечение 9
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 10
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 10
6. Организация оказания медицинской помощи 11
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 11
Критерии оценки качества медицинской помощи 11
Список литературы 12

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций....15
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 17
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата....19
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 20
Приложение В. Информация для пациента 21

Список сокращений

АМК – аномальное маточное кровотечение

КОК – комбинированные оральные контрацептивы (АТХ Прогестагены и эстрогены, фиксированные сочетания)

ММК – межменструальное кровотечение

ОМК – обильное менструальное кровотечение

ПШМ - полип шейки матки

СД – сахарный диабет

УЗИ – ультразвуковое исследование органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное)

ХЭ – хронический эндометрит

Термины и определения

Полип шейки матки (ПШМ) - доброкачественное очаговое образование шейки матки, состоящее из желез, фиброзированной стромы и кровеносных сосудов, часто с развитием плоскоклеточной метаплазии [1].

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Полип шейки матки (ПШМ) - доброкачественное очаговое образование шейки матки, состоящее из желез, фиброзированной стромы и кровеносных сосудов, часто с развитием плоскоклеточной метаплазии [1].

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

Этиология и патогенез ПШМ точно не известны. Рассматриваются различные механизмы возникновения ПШМ. К ним относят нарушение экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов слизистой оболочки цервикального канала, усиление активности сигнальных путей, индуцирующих пролиферацию и ангиогенез, снижение апоптоза, а также хроническое воспаление [2], [3], [4].

Риск развития ПШМ увеличивается от менархе до позднего репродуктивного возраста, существенно возрастает в менопаузе. К факторам риска формирования ПШМ относятся: хронический цервицит, перенесенные хирургические вмешательства на шейке матки и т.д. [2], [3].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Распространенность ПШМ составляет от 2 до 5% и имеет тенденцию к увеличению к пери- и постменопаузе [5], [6]. Риск малигнизации ПШМ крайне низок (0,1%) [7] и возрастает в пери- и постменопаузе [8].

Частота рецидивов ПШМ достигает 12,6% [9]. Считается, что случаи повторного возникновения заболевания связаны с нерадикальным удалением сосудистой ножки ПШМ [10], [11], [12].

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

N84.1 Полип шейки матки

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1) эктоцервикальные полипы, которые возникают преимущественно у женщин в постменопаузе и развиваются из плоскиих клеток эктоцервикса.

2) эндоцервикальные полипы, которые возникают в основном у женщин в пременопаузе и развиваются из эндоцервикальных крипт [13].

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

ПШМ у большинства пациенток протекают бессимптомно и обычно обнаруживаются при плановом приеме (осмотре, консультации) врача-акушера-гинеколога [14], [15], [16].

Наиболее частыми клиническими проявлениями ПШМ являются межменструальные кровянистые выделения, контактные кровянистые выделения, обильные менструации, кровянистые выделения в постменопаузе [17], [18], [19]. ПШМ снижают вероятность наступления беременности [2], [18], [20], [21].

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

Диагноз ПШМ устанавливается на основании жалоб, анамнестических данных, физикального обследования, кольпоскопии, ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза комплексного (трансвагинального и трансабдоминального). Окончательный диагноз ПШМ подтверждается патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала матки (эндометрия) [17], [22], [23].

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы описаны в разделе 1.6. «Клиническая картина».

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** всем пациенткам с ПШМ сбор гинекологического анамнеза, проведение физикального обследования по стандартным принципам пропедевтики, осмотра шейки матки в зеркалах и бимануального влагалищного исследования в целях выяления объемых образований, исходящее из цервикального канала [13].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: Осмотр шейки матки в зеркалах позволяет выявить объемное образование, исходящее из цервикального канала [13], [24], [23], [25], [26], [27].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Специфическая лабораторная диагностика ПШМ не разработана.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** при подозрении на ПШМ проведение УЗИ органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) с целью установления диагноза, исключения сопутствующей гинекологической патологии [13].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проводить микроскопическое исследование влагалищных мазков у пациенток с ПШМ для исключения воспалительных заболеваний органов малого таза [13], [28].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение цитологического исследования микропрепарата шейки матки у пациенток с ПШМ с целью выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии [13], [28].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациенткам в качестве окончательного метода диагностики патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала матки [13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** выполнить кольпоскопию (расширенную) для выявления измененных участков шейки матки всем пациенткам с ПШМ [29], [30].

  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 Консервативное лечение

- **Не рекомендуется** применение гормональной терапии для лечения ПШМ, в том числе прогестагенов (по АТХ - гестагены), комбинированных оральных контрацептивов ((КОК) – по АТХ – Прогестагены и эстрогены, фиксированные сочетания)) в качестве самостоятельного лечения, в пред- и послеоперационном периодах [13], [28].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: В настоящее время нет указаний об эффективности медикаментозной терапии ПШМ.

3.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** удаление полипа женских половых органов (полипэктомия) всем женщинам с ПШМ с обязательным проведением патолого- анатомического исследования биопсийного (операционного) материала матки [13], [19].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** удаление полипа женских половых органов (полипэктомия) и биопсия тканей матки (эндометрия) пациенткам, в том числе в репродуктивном возрасте при АМК, бесплодии, планировании беременности, наличии факторов риска малигнизации, а также всем женщинам в пери- и

постменопаузальном периоде с обязательным проведением патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала матки [19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала матки является окончательным методом диагностики ПШМ, позволяющим провести дифференциальную диагностику с аденокарциномой (in situ и инвазивной), развившейся в ПШМ, аденомиомой, а также с аденосаркомой и карциносаркомой шейки матки. Биопсию тканей матки (эндометрия) целесообразно проводить под визуальным контролем гистероскопии [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

- **Рекомендован** всем пациенткам осмотр (консультация) врача-физиотерапевта для определения программы реабилитации при сочетании ПШМ с ХЭ [28], [31].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Не рекомендуется** рутинное послеоперационное назначение прогестагенов (по АТХ - гестагены), КОК (по АТХ – Прогестагены и эстрогены, фиксированные сочетания)) и антибактериальной терапии с целью снижения риска рецидивов ПШМ [13], [28].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: В настоящий момент отсутствуют убедительные данные об эффективности использования медикаментозных методов профилактики ПШМ [13], [22], [17], [28].

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1) Хирургическое лечение ПШМ.

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

-

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Проведен осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное исследование	Да/Нет
2.	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное)	Да/Нет
3.	Выполнено удаление полипа женских половых органов	Да/Нет
4.	Выполнено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала матки (удаленного макропрепарата)	Да/Нет

Список литературы

[1] *Кондриков Н.И. Б.И.. Патология матки. Руководство для врачей. 2019. .*

[2] *Tanos V., Berry K.E., Seikkula J., Abi Raad E., Stavroulis A., Sleiman Z., et al. The management of polyps in female reproductive organs. Int J Surg. 2017. .*

[3] *Indraccolo U., Di Iorio R., Matteo M., Corona G., Greco P., Indraccolo S.R. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. Eur J Gynaecol Oncol. 2013. .*

[4] *Carvalho F.M.et al. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013. .*

[5] *Fatemi H.M. et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. Hum Reprod. 2010. .*

[6] *Capmas P., Pourcelot A.-G., Giral E., Fedida D., Fernandez H. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2016. .*

[7] *Schnatz PF, Ricci S, O'Sullivan DM. Cervical polyps in postmenopausal women: is there a difference in risk? Menopause 2009. .*

[8] *Schnatz P. F., Ricci S., O'Sullivan D. M. Cervical polyps in postmenopausal women: is there a difference in risk? //Menopause. – 2009. .*

[9] *Tirlapur S. A. et al. Clinico-pathological study of cervical polyps //Archives of gynecology and obstetrics. – 2010. – T. 282. – C. 535-538. .*

[10] *Paradisi R., Rossi S., Scifo M.C., Dall'O' F., Battaglia C., Venturoli S. Recurrence of endometrial polyps. Gynecol Obstet Invest. 2014. .*

[11] *Kanthi J.M., Remadevi C., Sumathy S., Sharma D., Sreedhar S., Jose A. Clinical Study of Endometrial Polyp and Role of Diagnostic Hysteroscopy and Blind Avulsion of Polyp. J Clin Diagn Res. 2016. .*

[12] *AlHilli M.M., Nixon K.E., Hopkins M.R., Weaver A.L., Laughlin-Tommaso S.K., Famuyide A.O. Long-term outcomes after intrauterine morcellation vs hysteroscopic resection of endometrial polyps. J Minim Invasive Gynecol. 20(2):215–21. .*

[13] *Alkilani YG, Apodaca-Ramos I. Cervical Polyps. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. .*

[14] *Clark T.J., Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017. .*

[15] *Elfayomy A.K., Soliman B.S. Risk Factors Associated with the Malignant Changes of*

Symptomatic and Asymptomatic Endometrial Polyps in Premenopausal Women. J Obstet Gynaecol India. 2015. .

[16] *Wolfman W. No. 249-Asymptomatic Endometrial Thickening. J Obstet Gynaecol Can. 2018; 40(5):e367–77. .*

[17] *AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. J Minim Invasive Gynecol. 19(1):3–10. .*

[18] *Vitale S.G., Haimovich S., Laganà A.S., Alonso L., Di Spiezio Sardo A., Carugno J., et al. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021. .*

[19] *Stamatellos I., Stamatopoulos P., Bontis J. The role of hysteroscopy in the current management of the cervical polyps //Archives of gynecology and obstetrics. – 2007. .*

[20] T. Pérez-Medina *et al.*, "Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study.," *Hum. Reprod.*, vol. 20, no. 6, pp. 1632–5, Jun. 2005, doi: 10.1093/humrep/deh822.

[21] A. Di Spiezio Sardo *et al.*, "Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis," *Hum. Reprod. Update*, vol. 22, no. 4, pp. 479–496, Jun. 2016, doi: 10.1093/humupd/dmw008.

[22] T. N. S. of O. and Gynecology, "Endometrial polyps. National Guideline approved by The Norwegian Society of Obstetrics and Gynecology.," 2015.

[23] *Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Беженарь В.Ф., и др. Проект клинических рекомендаций по ведению больных. - Москва, 2015. .*

[24] *Uglietti A., Buggio L., Farella M., Chiaffarino F., Dridi D., Vercellini P., et al. The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019. .*

[25] E. Ferrazzi *et al.*, "How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 200, no. 3, pp. 235.e1–6, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.ajog.2008.09.876.

[26] L. M. P. Sasaki, K. R. C. Andrade, A. C. M. G. Figueiredo, M. da S. Wanderley, and M. G. Pereira, "Factors Associated with Malignancy in Hysteroscopically Resected Endometrial Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis.," *J. Minim. Invasive Gynecol.*, vol. 25, no. 5, pp. 777–785, doi: 10.1016/j.jmig.2018.02.004.

[27] NICE Guideline, "Heavy menstrual bleeding: assessment and management," 2020.

[28] *Савельева Г. М. и др. Гинекология. Национальное руководство //М.: ГЭОТАР-Медиа.*

– 2020. .

[29] “World Health Organization. Reproductive Health et al. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. – World Health Organization, 2014.”

[30] *Bonde J. H. et al. Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review //Journal of lower genital tract disease. – 2020. – Т. 24. – №. 1. – С. 1-13. .*

[31] *Стругацкий В.М., Маланова Т.Б., Арсланян К.Н. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога (клинические аспекты и рецептура). - 2-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2008. .*

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Адамян Лейла Владимировна - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Заслуженный деятель науки России, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и Репродуктивной медицины Российского Университета Медицины, главный специалист Минздрава России по гинекологии, является членом общества по репродуктивной медицине и хирургии, Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, Российской ассоциации по эндометриозу, Российского общества акушеров-гинекологов.
2. Асатурова Александра Вячеславовна – д.м.н., заведующая 1-м патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ.
3. Беженарь Виталий Федорович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, является членом общества по репродуктивной медицине и хирургии, Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, Российского общества акушеров-гинекологов.
4. Иванов Илья Андреевич – врач-акушер-гинеколог, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова», к.м.н.
5. Карселадзе Аполлон Иррадионович, проф, дмн, главный научный сотрудник ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, советник директора ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова
6. Тоноян Нарине Марзпетуновна – кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог отделения оперативной гинекологии ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и

перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ.

7. Филиппов Олег Семенович – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный внештатный акушер-гинеколог ФМБА России, заместитель директора ФНКЦ детей и подростков ФМБА России, профессор кафедры акушерства, гинекологии и Репродуктивной медицины Российского Университета Медицины.
8. Чернуха Галина Евгеньевна - д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделением гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент МОО Ассоциация гинекологов-эндокринологов.
9. Ярмолинская Мария Игоревна - профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом гинекологии и эндокринологии репродукции ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии имени Д.О.Отта», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И. И. Мечникова Минздрава России, является членом Российского общества акушеров-гинекологов.

Конфликт интересов:

Все члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-акушеры-гинекологи, врачи-терапевты, врачи общей практики;
2. Студенты, ординаторы, аспиранты;
3. Преподаватели, научные сотрудники.

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.

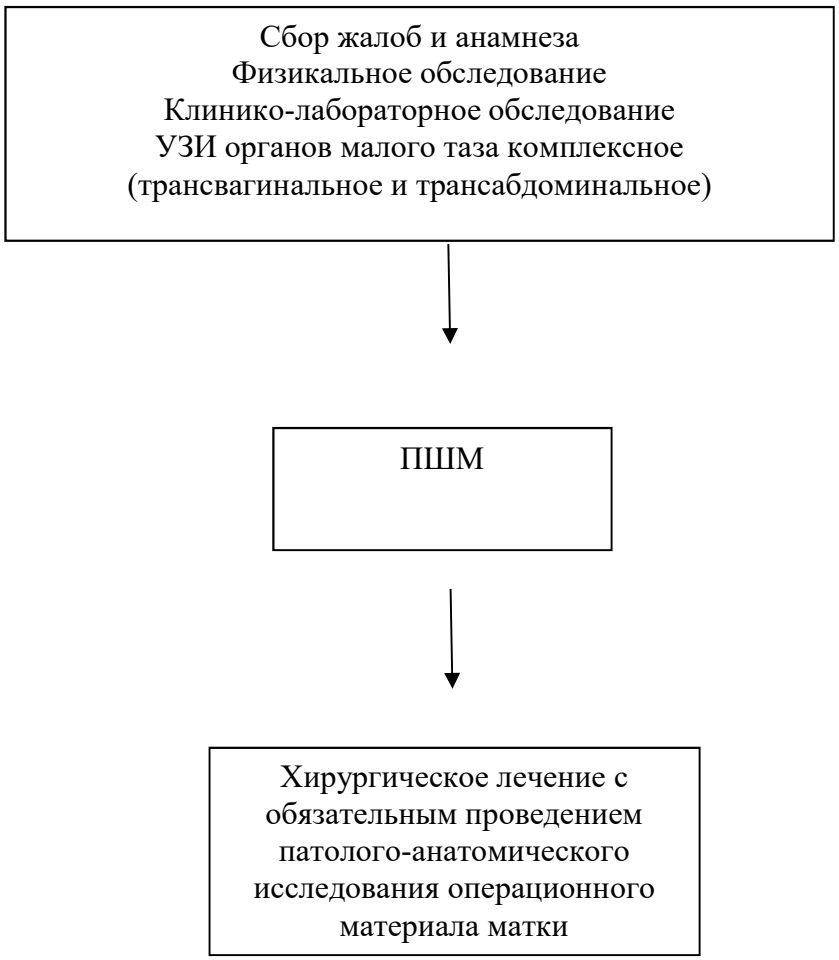
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных 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

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативных правовых и иных документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (с изменениями и дополнениями).
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. N 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
3. Савельева Г. М. и др. Гинекология. Национальное руководство //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – Т. 1008.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Возникновение любых патологических процессов, локализующихся на шейке матки, несет в себе потенциальную опасность для здоровья женщины.

Данная область характеризуется высоким уровнем риска развития онкологических заболеваний: по статистике, ежегодно в мире диагностируется около 270000 случаев обнаружения рака шейки матки (в основном –в развивающихся странах). Поэтому каждая женщина должна уделять повышенное внимание этой зоне своего организма и вовремя реагировать, если у нее обнаружили любые заболевания шейки матки. Лечение этих патологий и осуществление контроля за их состоянием является залогом женского здоровья.

ПШМ - доброкачественное поражение железистого эпителия шейки матки, может наблюдаться в любом возрасте, хотя чаще отмечается у пациенток старше 40 лет.

Клиническое течение ПШМ, как правило, бессимптомное, однако, могут наблюдаться кровянистые выделения из влагалища.

Медикаментозных методов лечения ПШМ на данный момент не существует. Необходимо отметить, что терапия препаратами прогестерона или гормональными пероральными контрацептивами не показала своей эффективности. С учетом частых эпизодов кровотечений, препятствия к беременности и необходимости профилактики развития онкологии, всем женщинам с выявленными полипами шейки матки рекомендуется их удалить.

Дальнейшее наблюдение, кратность выполнения ультразвукового исследования органов малого таза определяются врачом-акушером-гинекологом индивидуально (по возможности ежегодно).

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации
Внутриматочные синехии

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	**N85.6, N85.8**
Возрастная группа:	**Взрослые, дети**
Год утверждения:	

Разработчик клинической рекомендации:

- **ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ)**

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) 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 7
2.1 Жалобы и анамнез 7
2.2 Физикальное обследование 7
2.3 Лабораторные диагностические исследования 8
2.4 Инструментальные диагностические исследования 8
2.5 Иные диагностические исследования 9
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 9
3.1 Консервативное лечение 9
3. 2 Хирургическое лечение 10
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации 11
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 11
6. Организация оказания медицинской помощи 11
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 11
Критерии оценки качества медицинской помощи 11
Список литературы 12

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций....16
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций....18
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата....20
Приложение Б. Алгоритмы действий врача....21
Приложение В. Информация для пациента....22
Приложение Г1. Классификации внутриматочных синехий....23

Список сокращений

ВС – внутриматочные синехии

ВМС – внутриматочная спираль

ГСГ - гистеросальпингография

Термины и определения

Внутриматочные синехии – облитерация полости матки, вызванная наличием частичных или полных фиброзных внутриматочных спаек [1].

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Внутриматочные синехии – облитерация полости матки, вызванная наличием частичных или полных фиброзных внутриматочных спаек [1].

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

Одним из главных этиологических факторов возникновения внутриматочных синехий считается травма эндометрия, являющаяся результатом выскабливания с целью прерывания беременности, в послеродовом периоде, при самопроизвольном выкидыше; после операций, сопровождающихся вскрытием полости матки, а также воспалительных заболеваний матки, туберкулеза [2], [3]. Несмотря на предложенное множество вариантов лечения, рецидив заболевания может достигать 62%. ВС, связанные с эмболизацией маточных артерий или ранее наложенными компрессионными швами на матке (по поводу послеродового кровотечения), имеют большую вероятность рецидива [4], [5].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Частота вторичной аменореи, связанная с ВС, составляет приблизительно 3% [1].

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

N85.6 – Внутриматочные синехии
N85.8 - Другие уточненные невоспалительные болезни матки

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Американское общество фертильности (AFS) и Европейское общество гинекологической эндоскопии (ESGE) предоставляют классификации ВС. В классификации AFS при ВС (1988) использовались три признака, включая размер пораженной полости, тип спаек и характер менструального цикла – Приложение А3 с целью проведения следующей прогностической классификации: стадия I (легкая), II (умеренная) и III (тяжелая) [6]. Классификация ESGE включает степень I (тонкие или пленчатые спайки, легко разрываемые с помощью гистероскопического интродьюсера), II (единичные плотные спайки, которые невозможно разорвать с помощью гистероскопического

интродьюсера, визуализируются устья маточных труб), IIa (окклюзирующие спайки только в области внутреннего зева при нормальной полости матки), III (множественные плотные спайки, соединенные с отдельным пространством полости матки и односторонняя облитерация трубных устьев), IV (обширная плотная спайка с частичной окклюзией полости матки и устья маточных труб), Va (обширное рубцевание и фиброз эндометрия в сочетании со спайками I или II степени, сопровождающиеся аменореей или выраженной гипоменореей) и Vb (обширное рубцевание эндометрия и фиброз в сочетании с адгезией III или IV степени, сопровождающейся аменореей), определяемые на основании данных гистероскопии и гистерографии [7], [8], [9], [10]. Классификация была модифицирована в 2017 году (приложение А3.1) [4].

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

Внутриматочные синехии могут иметь как бессимптомное, так и симптомное течение, характеризующееся нарушениями менструального цикла в виде гипоменореи, аменореи, а также расстройствами репродуктивной функции, таких как невынашивание беременности и бесплодие. Содержание половых и гонадотропных гормонов в пределах нормы (нормогонадотропная аменорея) [1].

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

Диагноз внутриматочных синехий устанавливается на основании жалоб, анамнестических данных, результатов ультразвукового исследования, гистеросальпингографии, соногистерографии, гистероскопии. Гистероскопия является наиболее точным методом диагностики внутриматочных синехий.

2.1 Жалобы и анамнез

Течение заболевания может быть бессимптомным и симптомным. Симптомы заболевания: гипоменорея, аменорея, невынашивание беременности, бесплодие.

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендовано проведение визуального осмотра наружных половых органов, осмотра шейки матки в зеркалах и бимануального влагалищного исследования всем пациенткам для установления диагноза [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение контроля лабораторных данных с целью выявления сопутствующих заболеваний, предоперационного обследования и определения тактики ведения всем пациенткам с ВС [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проводить микроскопическое исследование влагалищных мазков у пациенток с ВС для исключения воспалительных заболеваний органов малого таза [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется проведение цитологического исследования микропрепарата шейки матки у пациенток с ВС с целью выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендовано проведение гистеросальпингографии (ГСГ) для диагностики ВС у пациенток с грубыми внутриматочными синехиями [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *высокий процент ложноположительных результатов (до 39%) ограничивает его использование, ГСГ не выявляет фиброз эндометрия, не позволяет судить о характере [12] и масштабах ВС [13]*.

- Рекомендовано ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ) всем пациенткам в качестве основного метода первичной диагностики ВС [11].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *соногистерография эффективна в диагностике ВС: чувствительность метода – 75%.*

Трехмерная ультрасонография может быть более полезной для оценки ВС, чувствительность метода – 87%.

- Рекомендовано проведение гистероскопии при подозрении на ВС пациенткам при наличии репродуктивных планов и симптомов *[4]*.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *гистероскопия более точно подтверждает наличие, протяженность и морфологические характеристики спаек, а также состояние эндометрия. Гистероскопия обеспечивает просмотр полости в режиме реального времени, что позволяет точно описать расположение и степень спаек, классифицировать и одновременно проводить хирургическую коррекцию [4].*

- Не рекомендовано использование магнитно-резонансной томографии органов малого таза (МРТ) для рутинной диагностики ВС [11], [14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5 Иные диагностические исследования

Не предусмотрены

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

3.1 Консервативное лечение

- Рекомендовано после гистероскопического рассечения внутриматочных синехии введение твердых барьеров [4], [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *медь-содержащие и Т-образные ВМС не могут быть рекомендованы из-за провоцирующих воспаление свойств и малой площади поверхности. Инертная петлевая ВМС считается наиболее подходящей.*

Возможно использование катетера Фолея в течение 3-10 дней после рассечения внутриматочных синехий в качестве физического барьера [4], [16], [17].

- Рекомендовано после гистероскопического рассечения внутриматочных синехии введение полутвердых барьеров [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *ряд гелевых адгезионных барьеров (на основе гиалуроновой кислоты) успешно снижают риск рецидива спаек после хирургического лечения ВС [18], [19], [20].*

При тонком эндометрии после рассечения обширных синехий в ряде систематических обзоров описывается применение аутологичной PRP для репаративной регенерации тканей [21].

- Рекомендовано назначение заместительной гормональной терапии половыми стероидами (по АТХ - Природные и полусинтетические эстрогены, Гестагены, Гестагены и эстрогены, фиксированные комбинации) в циклическом режиме пациенткам после гистероскопического рассечения внутриматочных синехии для восстановления менструального цикла при отсутствии противопоказаний [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: заместительная гормональная терапия проводится пероральными или трансдермальными формами эстрогенов стандартными или высокими дозами в сочетании с гестагенами в циклическом режиме, в том числе фиксированными формами [22], [23], [11], [24], [25], [26], [27], [28], [29].

3.2 Хирургическое лечение

- Рекомендовано проведение оперативного лечения гистероскопическим доступом (гистероскопия) у пациенток с ВС при наличии репродуктивных планов и симптомов [4], [33], [34], [35], [36], [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *показаниями для оперативного вмешательства являются: гипоменорея, аменорея, а также нарушения репродуктивной функции, таких как невынашивание беременности и бесплодие.*

При тяжелых формах ВС при наличии сочетанной патологии оперативное лечение проводится комбинированным доступом (лапароскопия, гистероскопия).

- Рекомендовано проведение контрольной гистероскопии у пациенток с ВС для лечения рецидива и оценки полости матки через 2-3 месяца после оперативного вмешательства [4], [33], [34], [35].

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

Специфическая реабилитация не разработана.

- Рекомендован всем пациенткам осмотр (консультация) врача-физиотерапевта для определения программы реабилитации [1], [35], [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

Первичная профилактика ВС: отказ от абортов, избегание грубых и/или необоснованных внутриматочных вмешательств, диагностических выскабливаний без гистероскопического контроля при патологии эндометрия, сокращение использования электрохирургии и минимизация травмы эндометрия и миометрия [37].

Вторичная профилактика: использование биоматериалов, барьерных методов, клеточной терапии после операции [4], [37].

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:
1) Хирургическое лечение ВС.

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза	Да/Нет
2.	Выполнено оперативное лечение гистероскопическим доступом (гистероскопия)	Да/Нет

Список литературы

[1] *Савельева Г. М. и др. Гинекология. Национальное руководство //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2020. .*

[2] *Yuqing Chen, Lixiang Liu, Yuanna Luo, Minghui Chen, Yang Huan, Ruili Fang. Prevalence and Impact of Chronic Endometritis in Patients With Intrauterine Adhesions: A Prospective Cohort Study. J Minim Invasive Gynecol. 2017. .*

[3] *Latika Chawla, Shashi Prateek, Anupama Bahadur, Prashant Durgapal. Intrauterine adhesions with secondary amenorrhea: A notable indicator of endometrial tuberculosis. Indian Journal of Tuberculosis 67(4)August 2020. .*

[4] *AAGL Elevating Gynecologic Surgery AAGL Practice report: Practice guidelines on intrauterine adhesions developed in collaboration with the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE) J. Minim. Invasive Gynecol. 2017. .*

[5] *Song D. et al. A matched cohort study comparing the outcome of intrauterine adhesiolysis for Asherman's syndrome after uterine artery embolization or surgical trauma. J Minim Invasive Gynecol. 2014. .*

[6] *The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil. Steril. 1988. .*

[7] *Dreisler E., Kjer J.J. Asherman's syndrome: Current perspectives on diagnosis and management. Int. J. Womens Health. 2019. .*

[8] *Doroftei B., Dabuleanu A.M., Ilie O.D., Maftei R., Anton E., Simionescu G., Matei T., Armeanu T. Mini-review of the new therapeutic possibilities in Asherman syndrome—Where are we after one hundred and twenty-six years? Diagnostics. 2020. .*

[9] *Wamsteker K. Diagnostic hysteroscopy: Technique and documentation. In: Sutton C.D., Diamond M., editors. Endoscopic Surgery for Gynecologists. WB Saunders; London, UK: 1998. .*

[10] *March C.M. Management of Asherman's syndrome. Rerpod. Biomed. Online. 2011. .*

[11] *Worldwide A. A. M. I. G. AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechiae //Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2010. – Т. 17. – №. 1. – С. 1-7. .*

[12] *Yu D. Wong Y.M. Cheong Y. Xia E. Li T.C. Asherman syndrome: one century later. Fertil Steril. 2008. .*

[13] *Fayez J.A. Mutie G. Schneider P.J. The diagnostic value of hysterosalpingography and hysteroscopy in infertility investigation. Am J Obstet Gynecol. 1987. .*

[14] *Takeuchi M. Matsuzaki K. Nishitani H. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging*

of endometrial cancer: differentiation from benign endometrial lesions and preoperative assessment of myometrial invasion. Acta Radiol. 2009. .

[15] *Guo J. et al. Adjuvants to prevent reformation of adhesions following adhesiolysis for Asherman syndrome: a systematic review and meta-analysis //Human Fertility. – 2023. .*

[16] *Yasmin H. Nasir A. Noorani K.J. Hystroscopic management of Ashermans syndrome. J Pak Med Assoc. 2007. .*

[17] *Pabuccu R. Atay V. Orhon E. Urman B. Ergün A. Hysteroscopic treatment of intrauterine adhesions is safe and effective in the restoration of normal menstruation and fertility. Fertil Steril. 1997. .*

[18] *Guida M. Acunzo G. Di Spiezio Sardo A. et al. Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study. Hum Reprod. 2004. .*

[19] *Tsapanos V.S. Stathopoulou L.P. Papathanassopoulou V.S. Tzingounis V.A. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in the prevention and therapy of endometrial synechiae. J Biomed Mater Res. 2002. .*

[20] *cunzo G. Guida M. Pellicano M. et al. Effectiveness of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: a prospective, randomized, controlled study. Hum Reprod. 2003. .*

[21] *Tang R. et al. Clinical evaluation of autologous platelet-rich plasma therapy for intrauterine adhesions: a systematic review and meta-analysis //Frontiers in Endocrinology. – 2023. .*

[22] *Conforti A. et al. The management of Asherman syndrome: a review of literature //Reproductive Biology and Endocrinology. – 2013. – Т. 11. – №. 1. – С. 118. .*

[23] *Johary, J., Xue, M., Zhu, X., Xu, D., & Velu, P. P. (2014). Efficacy of Estrogen Therapy in Patients With Intrauterine Adhesions: Systematic Review. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 21(1), 44–54. .*

[24] *Liu L, Huang X, Xia E, et al. A cohort study comparing 4 mg and 10 mg daily doses of postoperative oestradiol therapy to prevent adhesion reformation after hysteroscopic adhesiolysis. Hum Fertil (Camb) 2019;22:191–7. .*

[25] *Е.Ю. Глухов, Г.Б. Дикке, Е.И. Нефф, В.Е. Глухова, Д.А. Березина.Опыт применения комплексной терапии при лечении больных с синдромом Ашермана. Фарматека 2021. .*

[26] *Johary J, Xue M, Zhu X, Xu D, Velu PP. Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions: systematic review. J Minim Invasive Gynecol. 2014 Jan-Feb;21(1):44-54. .*

[27] *Miriam M. F. et al. Hormonal support in women with Asherman syndrome does not lead to better outcomes: A randomized trial. Reproductive Medicine and BiologyVolume 22, Issue 1 Hormonal support in women with Asherman syndrome does not lead to better outcome. .*

[28] *Dan-Er Qiu et al. Comparison of the Reproductive Outcome Between 2 and 4 mg Daily Doses of Estradiol After Hysteroscopic Adhesiolysis: A Propensity Score Matching Analysis–Retrospective Cohort Study. Front. Endocrinol., 13 June 2022Sec. Reproduction Volum. .*

[29] *AAGL practice report: practice guidelines on intrauterine adhesions developed in collaboration with the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE). 01 May 2017. .*

[30] *Kuramoto G.,Takagi S.et al. Preventive effect of oral mucosal epithelial cell sheets on intrauterine adhesions. Hum Reprod. 2015. .*

[31] *Santamaria X. et al. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study. Hum Reprod. 2016. .*

[32] *Smikle C., Yarrarapu S. N. S., Khetarpal S. Asherman Syndrome.[Updated 2022 Jun 27] //StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. .*

[33] *Urman B. et al. Fertility and anatomical outcomes following hysteroscopic adhesiolysis: An 11-year retrospective cohort study to validate a new classification system for intrauterine adhesions (Urman-Vitale Classification System) - 2024. .*

[34] *Hamou J., Salat-Baroux J. Siegler A.M. Diagnosis and treatment of intrauterine adhesions by microhysteroscopy. Fertil Steril. 1983. .*

[35] *Куликова Н. Г. и др. Реабилитация в гинекологической и акушерской практике методами физиотерапии и рефлексотерапии. – 2023. .*

[36] *Хириева П. М., Адамян Л. В. Клинико-анамнестические данные и исходы лечения женщин с внутриматочными синехиями //Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23. – №. 6. – С. 39-44. .*

[37] *Valle R.F. Sciarra J.J. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis, classification, treatment, and reproductive outcome. Am J Obstet Gynecol. 1988. .*

[38] *Lee WL, Liu CH, Cheng M, Chang WH, Liu WM, Wang PH. Focus on the Primary Prevention of Intrauterine Adhesions: Current Concept and Vision. Int J Mol Sci. 2021. .*

[39] *March C.M., Israel R., March A.D. Hysteroscopic management of intrauterine adhesions. Am J Obstet Gynecol. 1978. .*

[40] *Wamsteker K. De Blok S.J. Diagnostic hysteroscopy: technique and documentation. in:*

Sutton C. Diamon M. Endoscopic Surgery for Gynecologists. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, New York1995. .

[41] *Donnez J. Nisolle M. Hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions (Asherman syndrome). in: Donnez J. Atlas of Laser Operative Laparoscopy and Hysteroscopy. Press-Parthenon, New York, New York1994. .*

[42] *Nasr A.L. Al-Inany H. Thabet S. Aboulghar M. A clinicohysteroscopic scoring system of intrauterine adhesions. Gynecol Obstet Invest. 2000. .*

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Адамян Лейла Владимировна - Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор , заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ, Заслуженный деятель науки России, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, главный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии, является членом общества по репродуктивной медицине и хирургии, Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, Российской ассоциации по эндометриозу, Российского общества акушеров-гинекологов.

Андреева Елена Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора - директор Института репродуктивной медицины, зав. отделением эндокринной гинекологии, профессор кафедры эндокринологии ГНЦ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии и Репродуктивной медицины Российского Университета Медицины, президент Международной ассоциация акушеров, гинекологов и эндокринологов, член Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, Российской ассоциации по эндометриозу, Российского общества акушеров-гинекологов, РОСГЭМ.

Артымук Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе, , является членом Российского общества акушеров-гинекологов.

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, гинекологии, репродуктивному здоровью женщин в ДФО (г. Чита).

Доброхотова Юлия Эдуардовна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Заслуженный врач РФ, Заслуженный Деятель науки РФ, Лауреат Премии Правительства РФ, является членом общества по репродуктивной медицине и хирургии, Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, Российского общества акушеров-гинекологов.

Сметник Антонина Александровна – к.м.н., заведующий отделением гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва), президент Российского общества специалистов по гинекологической эндокринологии и менопаузе.

Сутурина Лариса Викторовна – д.м.н., профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск), является членом Ассоциации гинекологов-эндокринологов России, членом Российского общества акушеров-гинекологов.

Табеева Гюзяль Искандеровна - к.м.н., старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный секретарь Российского общества специалистов по гинекологической эндокринологии и менопаузе.

Тоноян Нарине Марзпетуновна – кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог отделения оперативной гинекологии ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ.

Ярмолинская Мария Игоревна - профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом гинекологии и эндокринологии репродукции ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии имени Д.О.Отта», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И. И. Мечникова Минздрава России, является членом Российского общества акушеров-гинекологов.

Уварова Елена Витальевна - Член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая 2 гинекологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Ассоциации детских и подростковых гинекологов России, член Российского общества акушеров-гинекологов

Конфликт интересов:

Все члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-акушеры-гинекологи, врачи-терапевты, врачи общей практики (семейные врачи);
2. Студенты, ординаторы, аспиранты;
3. Преподаватели, научные сотрудники.

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

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

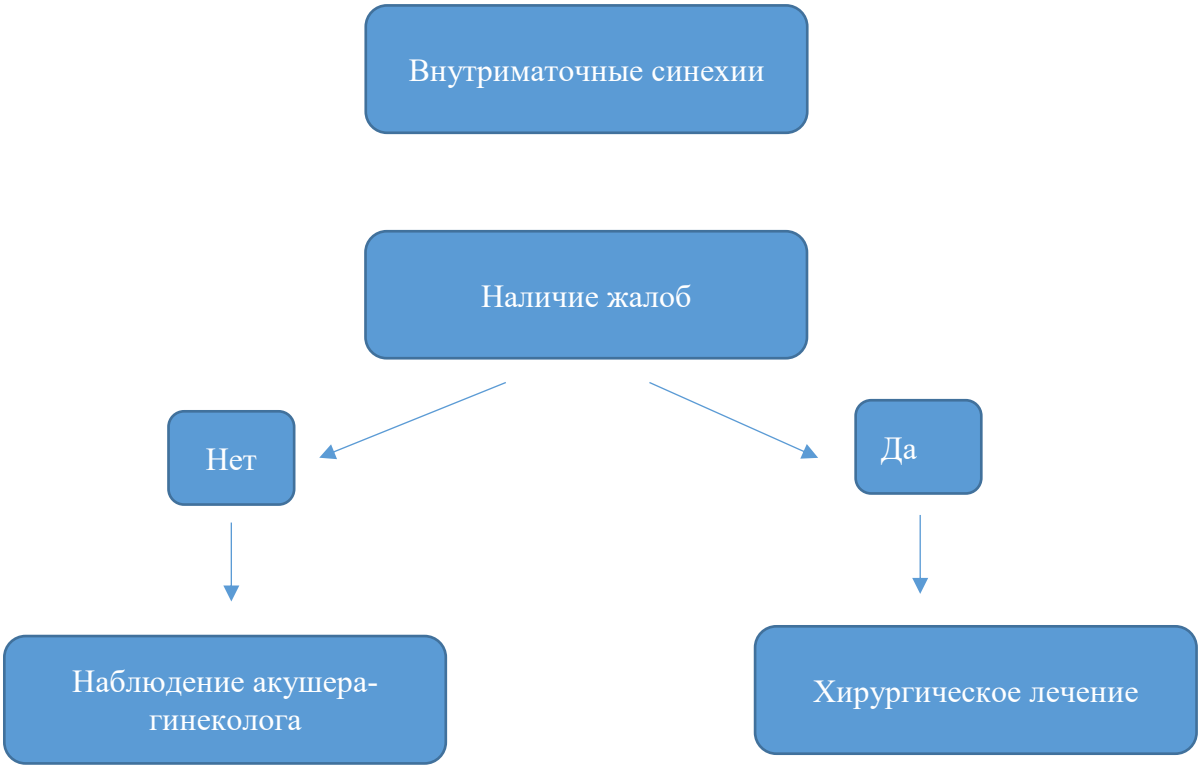
1. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"
2. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 N 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Приложение А3.1 Классификации внутриматочных синехий

March et al. [39]	Спайки классифицируются как минимальные, умеренные и тяжелые на основании гистероскопической оценки степени поражения полости матки.
Hamou et al. [34]	По данным гистероскопии спайки классифицируются как истмические, краевые, центральные или тяжелые.
Valle and Sciarra [37]	Спайки классифицируются как легкие, умеренные или тяжелые в зависимости от гистероскопической оценки и степени окклюзии (частичной или полной) при ГСГ.
European Society for Hysteroscopy [40]	Комплексная система классифицирует ВС по степени I–IV с несколькими подтипами и включает в себя комбинацию данных гистероскопии и ГСГ, а также клинических симптомов.
American Fertility Society [6]	Комплексная система оценки легких, умеренных и тяжелых ВС, основанная на степени облитерации полости эндометрия, появлении спаек и менструальных характеристиках пациентки на основе гистероскопической оценки или оценки ГСГ.
Donnez and Nisolle [41]	Спайки подразделяются на 6 степеней в зависимости от локализации, при этом основным фактором является частота послеоперационной беременности. Для оценки используются гистероскопия или ГСГ.
Nasr et al. [42]	Комплексная система создает прогностическую оценку путем объединения менструального и акушерского анамнеза с данными ВС при гистероскопической оценке.

AAGL Practice Report: Practice Guidelines on Intrauterine Adhesions Developed in Collaboration With the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE). J Minim Invasive Gynecol. 2017

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Внутриматочные синехии (сращения), или так называемый синдром Ашермана (частичное или полное заращение полости матки), считают одной из причин нарушений менструальной и репродуктивной функций.

Внутриматочные синехии (синдром Ашермана) — следствие частых грубых травматических повреждений слизистой оболочки полости матки или эндометритов.

Диагностика основана на данных анамнеза — отсутствии менструации после различных хирургических вмешательств.

Внутриматочные синехии можно заподозрить по данным трансвагинальной эхографии.

Течение заболевания может быть бессимптомным, но может служить причиной отсутствия менструации, скудных менструаций, бесплодия.

Бесплодие при выраженных внутриматочных сращениях чаще обусловловлено облитерацией области устьев маточных труб, уменьшением площади функционального эндометрия и механическими препятствиями для имплантации плодного яйца.

Операцию проводят для восстановления нормального менструального цикла и фертильности. Характер операции и ее эффективность зависят от вида внутриматочных синехий и степени окклюзии полости матки.

В настоящее время единственный метод лечения внутриматочных синехий — рассечение их под прямым визуальным контролем с помощью гистероскопа без травмирования оставшегося эндометрия.

Восстановить менструальную функцию и создать нормальную полость матки удается в 79−90% случаев. Беременность наступает в 60−75% случаев.

Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Отсутствует.

Утверждено:
Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»
президент, академик РАН
_____ Иероев В.В.

Утверждено:
Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России»
заместитель председателя, профессор
_____ Ходжаев Н.С.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Врожденная патология слёзоотводящей системы у детей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: Q10.4, Q10.5, Q10.6, P39.1

Возрастная группа: **дети**

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинических рекомендаций:

- **Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России»**
- **Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»**

Оглавление

Оглавление.....**Ошибка! Закладка не определена.**2

Список сокращений .....**Ошибка! Закладка не определена.**4

Термины и определения .....**Ошибка! Закладка не определена.**4

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....6

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). **Ошибка! Закладка не определена.**..... 6

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....**Ошибка! Закладка не определена.** 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 с здоровьем .....**Ошибка! Закладка не определена.**

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**Ошибка! Закла**

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 9

2.1 Жалобы и анамнез 10

2.2 Физикальное обследование 10

2.3 Лабораторные диагностические исследования 12

2.4 Инструментальные диагностические исследования 13

2.5 Иные диагностические исследования.....14

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения..... ….. 155

3.1 Консервативное лечение 15

3.2 Хирургическоелечение 17

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 199

5. Профилактика и диспансерноенаблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики……..... 19

6. Организация оказания медицинской помощи…….....20
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....20
Критерии оценки качества медицинской помощи.....20
Список литературы 21
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций .....**Ошибка! Закладка не определена.**3
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 266
Приложение Б. Алгоритмы действия врача.....287
Приложение В. Информация для пациента……....28
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях……..28

Список сокращений

СОП – слезоотводящие пути

СТ - слезная точка

СК - слезный каналец

СМ - слезный мешок

НСП - носослезный проток

НСК - носослезный канал

КТ - компьютерная томография

ДЦР – дакриоцисториностомия

ДЦЭ - дакриоцистэктомия

ЭДЦР - эндоскопическая дакриоцисториностомия

НДЦР - наружная дакриоцисториностомия

Термины и определения

Слезотечение = эпифора - истечение слезной жидкости наружу за пределы глазной щели.

Слезные протоки - комплекс полостных образований слезоотводящей системы, включающий слезные точки, слезные канальцы, слезный мешок и носослезный проток.

Атрезия - порок развития, отсутствие отверстия или канала.

Аплазия - порок развития, отсутствие анатомической структуры или органа

Дакриоцеле - увеличение объема слезного протока в результате застоя слезы в слезном мешке (дакриоцистоцеле) или носослезном протоке (дакриодуктоцеле).

Дакриоцистит – воспаление слезного мешка с нагноением его содержимого вследствие нарушения проходимости слезы через носослезный проток.

Дакриоцистит новорожденных (ДН) – воспаление слезного мешка, в основе которого лежит врожденная непроходимость носослезного протока.

Флегмонозный дакриоцистит - распространение гнойно-воспалительного процесса за пределы слезного мешка в окружающее клетчаточное пространство

Абсцедирующий дакриоцистит – флегмонозный дакриоцистит с формированием абсцесса в мягких тканях

Положительная / отрицательная компрессионная проба - появление / непоявление слизисто-гнойного отделяемого в конъюнктивальной полости при надавливании на область проекции слезного мешка, что позволяет установить диагноз дакриоцистита.

Носослезный канал – костный канал, соединяющий костную слезную ямку с полостью носа.

Носослезный проток – мягкотканное трубчатое образование в просвете носослезного канала

Обструкция - локальное препятствие по ходу канала или в полости слезного мешка.

Цветная проба = Цветная слезно-носовая проба = Проба Веста – диагностическая проба, позволяющая оценить проходимость слезных путей при инстилляции диагностического красителя (например, флюоресцеина-натрия или колларгола) в конъюнктивальную полость и появлении его в нижнем носовом ходе

Двойная проба Веста – повторение цветной пробы после закапывания в нос сосудосуживающих средств с целью подтверждения или исключения риногенной причины эпифоры

Зондирование - диагностическая манипуляция, проведение зонда по слезным протокам

Бужирование - лечебно-диагностическая манипуляция, перфорирующее зондирование слезных протоков

Знак ** после наименования препарата – лекарственный препарат внесен в перечень ЖНВЛП.

Знак # перед наименованием препарата – препарат используется в несоответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Врожденная патология слезозотводящей системы проявляется главным образом нарушением слезоотведения.

Недостаточность слезоотведения может быть обусловлена пороками развития слезных протоков, неправильным положением слезной точки, сужением слезных протоков, задержкой лизиса эмбриональных мембран в слезных протоках.

Пороки развития в виде кожного свища слезного канальца или слезного мешка проявляются выделением капли слезы в области свища и, как правило, не сопровождаются гнойными осложнениями.

Задержка отведения слезы приводит к скоплению слизи в слезных протоках. Длительное накопление содержимого может приводить к расширению не только мягкотканных структур слезных протоков, но и костного носослезного канала.

Развитие инфекции в застойной полости приводит к развитию гнойного дакриоцистита.

При проходимости слезных канальцев гной выделяется из слезных точек, но при отсутствии такого выхода гнойный дакриоцистит может получить развитие в виде флегмонозного перидакриоцистита с последующим подкожным абсцедированием и образованием кожного свища на коже.

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

Патология является врожденной геннодетерминированной.

Заболевание связано с врожденной блокадой выхода носослезного протока зародышевой желатинообразной пробкой из слизи и омертвевших эмбриональных клеток или эмбриональной персистирующей мембраной, не успевшей рассосаться к моменту рождения ребенка. С этой мембраной рождаются около 35% детей, и если она не претерпевает обратного развития, то возникает препятствие оттоку слезы, которая скапливается в полости слезного мешка. При этом содержимое слезного мешка (слизь, детрит эмбриональных, эпителиальных клеток и др.) является благоприятной средой для роста микрофлоры с последующим развитием гнойного дакриоцистита – дакриоцистита новорожденных (ДН).

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Атрезия выхода носослезного протока встречается почти у 10% новорожденных, непроходимость или сужение носослезного протока - у 4-6%, причем у 2/3 таких детей она осложняется дакриоциститом: 1-4% новорожденных; 19% недоношенных; 6,5% детей 1- го года жизни, 7-14% всей офтальмопатологии детского возраста [1-5]

1.4. Особенности кодирования аболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных с здоровьем

Q10.4 Отсутствие или агенезия слезного аппарата

Q10.5 Врожденный стеноз и стриктура слезного протока

Q10.6 Другие пороки развития слезного аппарата

P39.1 Конъюнктивит и дакриоцистит у новорождённого

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пороки развития:

Атрезия слезной точки

Дополнительная слезная точка

Атрезия слезного канальца

Атрезия слезного мешка

Атрезия носослезного протока

Аплазия носослезного канала

Свищ слезного канальца

Свищ слезного мешка

Дивертикул слезного канальца

Дивертикул слезного мешка

Гамартома слезоотводящей системы

Дакриоцистит:

По времени возникновения:

Дакриоцистит новорожденных

Приобретенный дакриоцистит

По клиническому течению:

Острый

Хронический

По клинической картине:

Гнойный дакриоцистит

Флегмонозный дакриоцистит

Абсцедирующий дакриоцистит

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

Пороки развития:

Атрезии элементов слезоотводящей системы и аплазия носослезного канала клинически проявляются слезотечением.

Свищ слезного канальца или слезного мешка визуально определяется по наличию точечного дефекта кожи, из которого периодически выделяется капля слезной жидкости. Как правило, гнойных осложнений не наблюдается.

Дивертикул слезного канальца обычно не имеет больших размеров, полость дивертикула может быть заполнена слезой, слизью или гноем. При выполнении компрессии содержимое может выходить через слезную точку или через носослезный проток.

Дивертикул слезного мешка может иметь значительные размеры, образование может распространяться глубоко в орбиту и быть наполнено гноем или слизью. Компрессионная проба часто бывает сомнительной.

Дакриоцеле - увеличение объема слезного протока в результате застоя содержимого в слезном мешке (дакриоцистоцеле) или носослезном протоке (дакриодуктоцеле).

Дакриоцистоцеле представляет собой прогрессирующее растяжение слезного мешка в результате накопления секрета слизистой оболочки, без его первичных воспалительных изменений. Визуально под кожей в проекции слезного мешка определяется плотноэластическое образование, часто с синеватым оттенком, просвечивающим через натянутую кожу. Воспалительные изменения при этом отсутствуют, общее состояние и поведение ребенка не нарушены.

Дакриодуктоцеле - вариант дакриоцеле с преимущественным скоплением содержимого в нижней части носослезного протока. При этом наблюдается кистовидное

выбухание мягкой части носослезного протока в полость носа под нижней носовой раковиной. При внушительных размерах дакридуктоцеле (особенно двусторонней локализации) возможно нарушение носового дыхания новорожденного и развитие респираторного дистресс-синдрома.

Дакриоцистит новорожденных.

Клиническая картина дакриоцистита новорожденных развивается в первые сутки или недели жизни. В типичных случаях в одном или обоих глазах ребенка появляется слизистое, слизисто-гнойное или гнойное отделяемое. Может обнаруживаться слезостояние и слезотечение, реже - гиперемия конъюнктивы. Очень часто этот процесс ошибочно расценивается как конъюнктивит. Отличительным признаком дакриоцистита новорожденных служит выделение гноя из слезных точек при компрессии слезного мешка и относительно спокойное состояние конъюнктивы.

Обычно воспаление слезного мешка развивается в одном глазу, однако возможен и двусторонний дакриоцистит новорожденных. У некоторых новорожденных впоследствии желатинозная пробка отходит самостоятельно и явления дакриоцистита стихают. Если выход из слезного мешка закрыт на входе и на выходе, активизация инфекции приводит к распространению гнойного воспаления с развитием флегмоны окружающих мягких тканей. При этом состояние новорожденного ухудшается: резко повышается температура, нарастают явления интоксикации.

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

Диагноз устанавливается на основании:

- жалоб родителей (слезотечение, выделение гноя из слезных точек)

- анамнеза (появление патологических симптомов с рождения)

- осмотра (проминирование в области слезного мешка, гиперемия кожи, выделение гноя из слезных точек, относительно спокойное состояние конъюнктивы, затруднение носового дыхания с одноименной стороны, наличие симптомов общей интоксикации)

- пальпации (ощущение кистовидного расширения слезного мешка с флуктуацией, возможность опорожнения слезного мешка с помощью компрессии пальцем).

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный (B01.029.001) всем пациентам с подозрением на патологию слёзоотводящей системы с целью установления диагноза и определения тактики лечения [1,3-6,17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при патологии глаза (A01.26.001) для всех детей с изменениями в области внутреннего угла глаза со слов родителей или опекунов - выяснить время начала клинических проявлений, изменения поверхности и цвета кожи, наличие гнойных выделений и динамику указанных проявлений во времени [1 – 6,17,18].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** для всех детей с изменениями в области внутреннего угла проводить внешний осмотр челюстно-лицевой области (A01.07.005) и визуальное исследование глаз (A01.26.002). При внешнем осмотре оценивают наличие и положение слезных точек, слезостояние/слезотечение, наличие гноя в конъюнктивальной полости, выбухание, изменение цвета кожи в проекции слезного мешка [1-6,18].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарий:

Оценивают наличие слезостояния или слезотечения в спокойном состоянии ребенка, положение век, межреберного края век, рост ресниц. У новорожденных, особенно при пухлых щеках, монголоидном типе лица, узкой глазной щели или эпикантусе, нередко наблюдается складка нижнего века, которая сопровождается заворотом ресниц в сторону глазного яблока и слезостоянием вследствие травматизации роговицы.

Необходимо провести оценку состояния кожи век и в проекции слезного мешка.

У детей с дакриоциститом новорожденных изменений кожи указанной локализации

обычно не наблюдается, лишь при выраженном слезотечении и обильном отделяемом может отмечаться мацерация кожи.

Наличие гиперемии кожи, инфильтрации тканей, флюктуация в области слезного мешка, болезненность при пальпации свидетельствуют об остром воспалении слезного мешка. Отёк, разлитая гиперемии кожи или припухлость в области слезного мешка могут быть признаком распространения воспалительного процесса за пределы слезного мешка.

Наличие проминирующего, непульсирующего образования в области слезного мешка с синевато-багровой кожей над ним (растяжение тканей) характерно для дакриоцистоцеле.

Определяют наличие и особенностей строения слезных точек. Нередко у детей одна или все слезные точки отсутствуют или закрыты зародышевой пленкой.

- **Рекомендуется** при подозрении на патологию слезных протоков проводить пальпацию челюстно-лицевой области (A01.07.006), в частности – в проекции слёзного мешка - компрессионная проба для оценки выделений из слезных точек [1-6].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарий:

Компрессионной проба проводится для оценки характера и количества патологического отделяемого из слезных точек и слезного мешка. Слизь или гной из одного, чаще обоих глаз ребенка в первые недели, месяцы жизни и положительная компрессионная проба (слизь или гной из слезных точек при надавливании на область слезного мешка) позволяют установить диагноз «дакриоцистит новорожденного». При этом слезотечения и слезостояния может не быть: у новорожденных продукция слезы недостаточно выражена, особенно у недоношенных детей.

- **Рекомендуется** для всех детей - оценка носового дыхания (визуальное исследование верхних дыхательных путей (A01.08.002) для выяснения проходимости полости носа [1-6].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** в сомнительных случаях для детей постнатального и более старшего возраста проведение канальцевой пробы (A02.26.019), (носовой пробы,

слёзно-носовой пробы) с целью подтверждения нарушения слёзоотока [1 – 6,18,20,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий*:*

*Различные варианты цветных проб (цветная проба Веста, канальцевая проба, цветная слёзно-носовая проба заключаются в инстилляции красящего вещества, например, раствора #флуоресцеина натрия** (S01JA01) (закапывать 1 каплю красителя в конъюнктивальную полость)* [1,2,20] *или #серебро коллоидное (соединения серебра D08AL) 2% раствор для местного применения по 1 капле в конъюнктивальную полость [3,21] и оценка его исчезновения из конъюнктивальной полости или появлении в носовой полости. Известно много вариантов постановки проб и интерпретации результатов. Выполнение пробы и оценка результата затруднены у грудных детей в связи с анатомическими и поведенческими особенностями.*

С целью определения слезооттока возможно применение цветной пробы с инстилляцией красителя в конъюнктивальный мешок и оценкой времени его исчезновения из конъюнктивального мешка.

«Двойная проба Веста» заключается в том, что перед закапыванием красителя в конъюнктивальный мешок в нос закапывают сосудосуживающие капли. Ускорение исчезновения красителя из конъюнктивального мешка по сравнению с первичной цветной пробой свидетельствует о риногенной природе эпифоры.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** для детей с гнойным дакриоциститом с выделением гноя из слезных точек при отсутствии эффекта от стандартного антибактериального лечения – микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого конъюнктивы на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы (A26.26.004) с целью идентификации инфекционного агента и определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам (A26.30.004) [4,7].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4).

Комментарий

Более чем у 95% детей с дакриоциститом новорожденного обнаруживают патогенные стафилококки (эпидермальный, золотистый, гемолитический и др.), реже - стрептококк и

даже синегнойную палочку, обычно чувствительные к антибактериальным препаратам широкого спектра действия.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** детям с признаками непроходимости слезных протоков при наличии слезных точек зондирование слёзно-носового канала (A11.26.005) с целью определения проходимости слёзных путей или с целью разрыва эмбриональных перепонок в протоках. При отсутствии положительного эффекта от первой процедуры через 1-4 недели проводят повторное зондирование [5,18].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий

Первичное зондирование слезных путей детям с врожденной непроходимостью слезоотводящих путей целесообразно выполнять без применения общей анестезии в возрасте 1-9 мес.

Зондирование канальцев, особенно нижнего, как наиболее функционально значимого, должно быть крайне деликатным и атравматичным, поскольку ятрогенная травма нижнего слезного канальца зачастую в последующем приводит к неустранимому слезотечению. Коническим зондом (инструмент зондирующий РЗН 2024/24284) расширяют слезную точку и, слегка вращая зонд по оси, зондируют дистальный отдел слезного канальца. Затем конический зонд заменяют на цилиндрический зонд (зонд Боумена), который вводят через каналец до упора в костную стенку слезной ямки, а затем поворачивают вертикально – в носослезный проток и, продвигая зонд книзу, бужируют стенозированный участок протока. Важен выбор толщины зонда: самыми тонкими зонами №0 и №1 можно легко перфорировать стенку канальца или протока и получить ложный ход, зондом №2 непреднамеренно перфорировать слизистую можно только приложив значительное усилие, поэтому зонд №2 более безопасен, хотя требует предварительного расширения слезной точки. Как показывает практика, при дакриоцистите новорожденных обычно препятствие располагается на выходе из носослезного протока в нижний носовой ход, реже оно сочетается с вторичным стенозом в месте перехода слезного мешка в носослезный проток.

Следует, однако, иметь в виду, что слезоотводящие пути имеют сложную систему клапанов, наподобие венозных. Слезный каналец – это неровная трубка одного диаметра:

при переходе вертикальной части канальца в горизонтальную имеется воронкообразное сужение и грушевидное расширение (ампула), у впадения в мешок – выпячивание (синус Мейера) и кольцевидная заслонка (снизу – складка-клапан Гушке, сверху - клапан Розенмюллера). Стенки канальцев при воспалении часто слипаются. При неделикатном зондировании повреждается сложная система складок-клапанов и последующее рубцевание травмированных тканей ведет к потере упругости канальца – атоническому, нередко неустранимому слезотечению. Поэтому при зондировании следует стремиться выпрямить профиль канальца, слегка натягивая кожу нижнего века, не форсировать продвижение зонда, который должен продвигаться в просвете канальца легко, не травмируя складки-клапаны. При затруднении движения зонда лучше его извлечь и повторить попытку.

Завершают зондирование слезоотводящих путей их обязательным промыванием через верхнюю или нижнюю слезные точки при помощи шприца с канюлей (канюля для промывания слёзных путей РЗН 2018/7824). Повторные промывания, как и зондирования, лучше выполнять через верхний слезный каналец, оберегая функционально более значимый нижний каналец от излишней травматизации и последующего атонического слезостояния. При восстановлении проходимости слезоотводящих путей промывная жидкость свободно проходит в носоглотку.

Новорожденным с дакриоцистоцеле зондирование слезоотводящих путей целесообразно проводить поэтапно: сначала – слезных канальцев с эвакуацией слизи из слезного мешка, затем (в пределах одной процедуры или спустя 1 сутки) – носослезного протока – с восстановлением его проходимости.

- **Не рекомендуется** проводить зондирование слёзно-носового канала (бужирование) в третий раз при отсутствии эффекта от первых процедур [5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарий

В ряде случаев первичное зондирование может не привести сразу к положительному результату. Чтобы снизить травматичность лечения вторую аналогичную процедуру проводят через 1-4 недели, в течение которых проводят противоинфекционное и противовоспалительное лечение. Если вторая процедура также оказалась безуспешной, следует рассмотреть необходимость дополнительного обследования включая компьютерную томографию лицевого отдела черепа (А06.03.002) *и целесообразность более сложного хирургического лечения.*

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** детям с дакриоциститом при отсутствии эффекта от повторного зондирования (бужирования) слезных протоков, при наличии пороков развития лицевого скелета и мягких тканей средней зоны лица независимо от возраста – компьютерная томография лицевого отдела черепа (А06.03.002), контрастная рентгенография слёзных путей (А06.26.007) с целью определения дальнейшей тактики дифференцированного лечения [5, 10, 11,18].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий:

При атрезии слезных точек и отсутствии признаков дакриоцистита возможно проведение компьютерной томографии лицевого отдела черепа (А06.0.3002.) с целью выявления пороков развития орбит, полости носа и придаточных пазух.

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

Лечение направлено на ликвидацию инфекционного воспаления, восстановление проходимости СОП либо формирование обходных путей оттока слезы.

3.1 Консервативное лечение

- **Рекомендуется** детям с явлениями дакриоцистита выполнение ежедневного массажа - компрессию слезного мешка, направленную в сторону носослезного протока [3, 5-7, 18].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий:

Массаж слезного мешка - это надавливающий массаж, при котором содержимое слезного мешка под давлением перемещается к нижнему концу носослезного протока. Для этого палец кладут на область слезного мешка и надавливают так, чтобы содержимое слезного мешка не выходило через слезную точку.

Массаж области слезного мешка противопоказан при дакриоцистоцеле, покраснении и мацерации кожи, припухлости в области слезного мешка. Массаж слезного мешка сочетают с терапией противомикробными препаратами. Детям с приобретенным дакриоциститом лечебный массаж слезного мешка не проводят.

- **Рекомендуется** детям с гнойными выделениями назначение местной терапии (инстилляции, мази) противомикробных препаратов (S01A) - антисептиков/антибиотиков широкого спектра действия с целью купирования инфекционного процесса и воспаления [1,3-5, 6, 7].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

*Местно в виде инстилляций в конъюнктивальную полость могут назначаться противомикробные препараты (S01A): пиклоксидин (S01AX16) детям с рожденияя; антибиотики (S01AA) - тобрамицин (S01AA12) с возраста 2х месяцев, нетилмицин (S01AA23) с возраста 3х лет; фторхинолоны (S01AE)- ципрофлоксацин** (S01AE03) детям с рождения; офлоксацин**, левофлоксацин** (S01AE05) с возраста 1 год.*

Все препараты закапывают после туалета век и удаления гноя из конъюнктивальной полости.

Целесообразно детям с обострением хронического дакриоцистита при наличии слезных точек и восстановленной проходимости слезных протоков проводить курс промываний слезных путей (А11.26.004) антибактериальными препаратами системного действия (J01) (1-3 сеанса).

- **Рекомендуется** детям с признаками острого гнойного дакриоцистита, с признаками абсцедирующего/флегмонозного воспаления - местное применение противомикробных препаратов (S01A) антибактериальных/антисептических в виде инстилляций, глазных мазей в сочетании с применением антибактериальных препаратов системного действия (J01) [3, 5-7].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

При отсутствии эффекта от консервативного лечения в течение 2 недель показано хирургическое лечение. [3, 5-7]

3.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** детям с врожденным стенозом носослезного протока, дакриоциститом новорожденного выполнение зондирование слёзно-носового канала (А11.26.005) / бужирование при отсутствии эффекта от консервативного лечения [2, 4-8,11,12,18,19]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарий:

Рекомендуется проводить зондирование слезных путей детям с врожденной непроходимостью слезоотводящих путей в возрасте 1-9 месяцев без применения общей анестезии, в возрасте после 9 месяцев - с применением общей анестезии.

- **Рекомендуется** детям с рецидивирующим сужением носослезного протока – зондирование слёзно-носового канала (А11.2.005) с интубацией слёзных протоков (А16.26.007.002) с помощью стентов (в том числе микродренажей офтальмологических для коррекции слёзоотводящих путей – трубка для слёзного канала - 186060; Комплект для интубации слёзных каналов – 186120) с целью предотвращения рубцевания [2, 4-8,11,12,14, 15].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарий:

  Возможны разные методики интубации СОП.

По типу их разделяют на моноканаликулярную и биканаликулярную. Моноканаликулярная интубация – проведение стента через один (нижний или верхний) слезный каналец, носослезный проток и полость носа. При этом часть стента находится на поверхности лица. Биканаликулярная интубация – проведение стента через оба канальца, носослезный проток и полость носа. При этом стент не находится на поверхности лица.

Микродренажи (стенты) изготавливают из силикона или полиуретана.

Для проведения стента по всем участкам СОП используют различные проводники, входящие в состав лакримальных интубационных наборов (в том числе 186120 – Комплект для интубации слёзных каналов).

Длительность нахождения стента в слезных протоках - от 1 недели до 6 месяцев.

- **Рекомендуется** детям с рецидивирующим дакриоциститом при отсутствии положительного эффекта от консервативного лечения и при анатомической сохранности полости носа – дакриоцисториностомия (A16.26.009) [2, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарий:

При наличии необходимых условий дакриоцисториностомия может быть выполнена эндоскопическим доступом: *дакриоцисториностомия с использованием эндоскопических технологий (A16.26.009.001), дакриоцисториностомия с интубацией и использованием эндоскопических технологий A16.26.009.002.*

Эндоскопическая дакриоцисториностомия выполняется при наличии достаточного технического оснащения офтальмохирургом, имеющим соответствующие навыки.

Наружная ДЦР проводится после стихания гнойно-воспалительного процесса. Эндоскопическая ДЦР может проводится в период активного гнойного дакриоцистита [5, 16].

В случае выраженной недостаточности горизонтального и/или вертикального отдела СОП врожденного или приобретенного характера возможно проведение конъюнктиводакриостомия, конъюнктивориностомия (A16.26.010), лакоцистостомия с постоянной интубацией (A16.26.010.001), лакориностомия с имплантацией лакопротеза (A16.26.010.002) [3].

Сроки лечения:

Возможные сроки проведения лечения:

- массаж: в любом возрасте при выявлении задержки слезооттока,

- антибактериальное лечение: в любом возрасте при наличии гноя,

- зондирование под местной инстилляционной анестезией: в возрасте 1 - 9 мес,

- зондирование под наркозом: в возрасте старше 9 мес,

- зондирование с интубацией СОП: под наркозом - в возрасте старше 3 мес,

- ДЦР, ДЦЭ: под наркозом - в возрасте старше 3 лет.

Диетотерапия не применяется.

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** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога (первичный, повторный) всем пациентам с врождённой патологией слёзоотводящей системы с целью оценки эффективности проводимого лечения и определения дальнейшей тактики ведения пациента [1,2,5,6,18].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам после выполнения зондирования слёзно-носового канала или хирургического вмешательства местное назначение противомикробных препаратов (S01A) с целью профилактики инфекционных осложнений [1,2,4,5,8,16].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

До получения результатов лабораторных исследований, идентификации флоры отделяемого с конъюнктивы век и чувствительности ее к антибиотикам, рекомендуется начинать промывания конъюнктивальной полости (A21.26.019) глаз новорожденных и детей раннего возраста с применения минимально токсичных, неаллергенных противомикробных препаратов (другие противомикробные препараты (S01AX; S03AA): пиклоксидин (S01AX16) – у детей с 0 лет по 1 капле 2-6 раз в сутки, продолжительность лечения 10 дней) [1,4].

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

Методов профилактики не существует.

6. Организация оказания медицинской помощи

Врач-педиатр, врач общей практики (семейный врач) направляют пациента при наличии жалоб на слезотечение, гноетечение к врачу-офтальмологу офтальмологического кабинета.

Первичную диагностику осуществляет врач-офтальмолог офтальмологического кабинета.

Врач-офтальмолог офтальмологического консультативного кабинета при необходимости направляет на консультацию к врачу-офтальмологу офтальмологического стационара

Зондирование слёзно-носового канала под местной инстилляционной анестезией проводит врач-офтальмолог в условиях процедурного кабинета, амбулаторной операционной амбулаторно или в дневном стационаре.

Сложные хирургическое вмешательства проводит врач-офтальмолог в условиях офтальмологического стационара.

Показания для госпитализации в офтальмологический стационар: в срочном порядке для лечения дакриоцистита флегмонозного или абсцедирующего характера, а также в плановом порядке для сложного хирургического вмешательства.

Показания к выписке пациента из офтальмологического стационара: отсутствие осложнений, отсутствие гнойного воспаления.

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

Дополнительной информации нет.

8. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Установлена недостаточность слезоотведения через естественные пути оттока	Да/нет
2.	Установлено наличие / отсутствие диагноза гнойного дакриоцистита	Да/нет
3.	Проведено консервативное противоинфекционное, противовоспалительное лечение при наличии гнойного воспаления	Да/нет
4.	Выполнено хирургическое лечение по показаниям: зондирование слёзно-носового протока и/или дакриоцисториностомия	Да/нет
5.	Отсутствие осложнений в результате лечения	Да/нет
6.	Выполнено назначение противомикробных препаратов S01A) после зондирования слёзно-носового канала или хирургического вмешательства.	Да/нет

Список литературы

1. Бржеский В.В. Патология слезного аппарата у новорожденных //Неонатальная офталмология: руководство для врачей/под ред/ В.В.Бржеского, Д.О.Иванова.-Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021.с 127-165.

2. Бржеский В.В., Калинина И.В., Чистякова М.Н., Ободов В.А. Слезотечение у детей (диагностика и принципы лечения) // Избранные разделы детской клинической офтальмологии / Под ред. Е.Е.Сомова. – СПб.: «Человек», 2016. – С. 103-128.

3. Черкунов Б. Ф. Болезни слезных органов. — Самара, 2001. — С. 34-36, 201—296.

4. Арестова Н.Н. Дакриоцистит новорожденных. Избранные лекции по детской офтальмологии: под ред. В.В.Нероева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с.9-26.

5. Школьник, Сергей Филиппович. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении дакриостенозов и воспалительных заболеваний слезоотводящего тракта : Дис. ... доктора медицинских наук : 14.01.07 ; 14.01.03 / Школьник Сергей Филиппович - Москва, 2020. — 300 с.

6. Чиненов, И.М. Патология слезных органов / И.М. Чиненов // Офтальмология: учебник под ред. Е.И. Сидоренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 143–153.

7. Галеева Г.З., Самойлов А.Н., Мусина Л.Т. Дифференцированный подход к лечению различных клинических форм дакриоцистита новорожденных. Российская педиатрическая офтальмология. 2013; №2:с.22-26.

8. Маркова Е.Ю., Валявская М.Е. Современные аспекты зондирования носослезного протока при его врожденном стенозе. Российская детская офтальмология. 2017. № 2. С. 20-26.

9. Валявская М.Е., Овчинникова А.В., Маркова Е.Ю., Рогаткин П.С. Компьютерная томография в выборе тактики лечения детей с нарушением слезоотведения. Офтальмология. 2014. Т. 11. № 3. С. 52-55.

10. Сравнительная диагностическая ценность виртуальной эндоскопии и текстовых описаний компьютерной томографии слезоотводящих путей при планировании и осуществлении эндоназальной эндоскопической дакриоцисториностомии. Агеев А.Н., Дергилев А.П., Ободов В.А., Ободов А.В. Сибирский медицинский вестник. 2021. № 3. С. 10-18.

11. Вариантная лучевая анатомия слезного мешка при визуализации методом бесконтрастной компьютерной томографии. Агеев А.Н., Дергилев А.П., Ободов В.А. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016. Т. 97. № 1. С. 14-19.

12. Young JD, MacEwen CJ, Ogston SA. Congenital nasolacrimal duct obstruction in the second year of life: a multicentre trial of management. Eye (Lond). 1996;10:485–91.

13. Miller AM, Chandler DL, Repka MX, Hoover DL, Lee KA, Melia M, et al. Pediatric Eye Disease Investigator Group: office probing for treatment of nasolacrimal duct obstruction in infants. J AAPOS. 2014;18:26–30

14. Врожденный стеноз носослезного протока. Валявская М.Е., Овчинникова А.В., Маркова Е.Ю. Российская педиатрическая офтальмология. 2014. Т. 9. № 1. С. 49-52.

15. Результаты временной интубации носослезного протока у детей. Валявская М.Е., Овчинникова А.В. Российская детская офтальмология. 2013. № 3. С. 48-50.

16. Шляхтов М.И., Наумов К.Г., Крушинин А.В. Эндоназальная дакриоцисториностомия как способ лечения острого абсцедирующего дакриоцистита. // Отражение № 1-2 (10) 2020, с. 45-49

17. Тейлор Д. Детская офтальмология / / Д. Тейлор, К. Хойт, пер. с англ. под общ. ред. Э.В. Егоровой. – М.: БИНОМ, 2007. – 246 с.

18. Шимко, Ю.Н. Оптимизация диагностики и лечения патологии слезоотводящей системы на поликлиническом этапе: Автореф. дис… канд. мед. наук: 14.01.07. М., 2011. – 23 с.

19. El-Mansoury, J. Results of late probing for congenital nasolacrimal duct obstruction / J. El-Mansoury, J.H. Calhoun, L.B. Nelson, R.D. Harley // Ophthalmology. – 1986. – Vol. 93, № 8. – P. 1052–1054.

20. Офтальмология: национальное руководство / ред. С.Э. Аветисов, Е.А. Егоров, Л.К. Мошетова, В.В.Нероев, Х.П. Тахчиди. – 2ое изд – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 904с. – (Серия «Национальное руководство»).
21. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии: - М.: Медицина, 1998. – С

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Арестова Н.Н., д.м.н., ведущий научный сотрудник врач-офтальмолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ, член Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов».
2. Бржеский В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, член Общероссийской общественной организации «Общество офтальмологов России», Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов».
3. Катаев М.Г. д.м.н., профессор заведующий отделом реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ, член Общероссийской общественной организации «Общество офтальмологов России».
4. Присич Н.В., врач-офтальмолог ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, член Общероссийской общественной организации «Общество офтальмологов России».
5. Старикова А.В., к.м.н., врач-офтальмолог, заведующая офтальмологическим отделением детской хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ, член Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов».

6. Школьник Г.С., к.м.н., врач-офтальмолог Чебоксарского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ, член Общероссийской общественной организации «Общество офтальмологов России».

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-педиатры
2. Врачи общей практики (семейные врачи).
2. Врачи-офтальмологи.
3. Врачи-оториноларингологи

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных, анализ современных научных разработок по проблеме врождённой патологии слезоотводящих путей 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)

ДД	Расшифровка
	Систематические обзоры исследований с контролем референтным методом

	или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
	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
	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
	Несравнительные исследования, описание клинического случая
	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)

ДД	Расшифровка
	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
	Отдельные рандомизированные клинические исследований и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
	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 клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

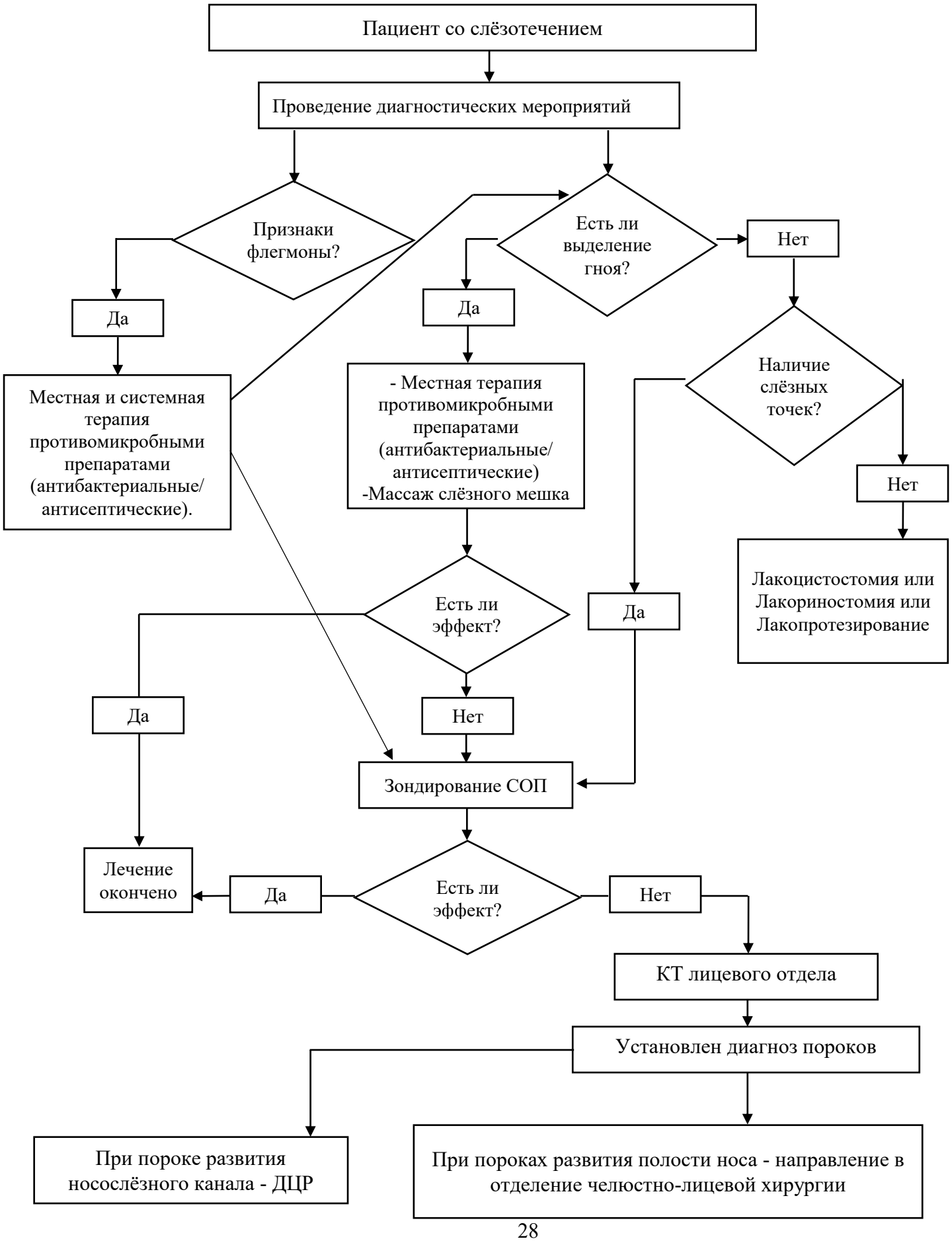
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

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 детям при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25.10.2012 № 442н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты».
6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2025 год. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N

2406-р (ред. от 15.01.2025) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2025 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

7. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 № 205н (ред. от 04.12.2023) "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников"

Приложение Б. Алгоритмы действия врача



Приложение В. Информация для пациента

Родителей информируют о причинах задержки слезоотведения и появления гнойных выделений, о последовательности и условиях лечебных мероприятий, необходимости обращения к врачу в случае активизации воспалительного процесса, о вероятности дополнительных, более сложных методов диагностики и лечения, проводят обучение массажу слезного мешка.

Приложение Г1 - Г N. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Отсутствуют

Клинические рекомендации

Мононевропатии

Кодирование по статистической болезней и проблем, здоровьем: Международной классификации связанных со **G54.0/G54.1/G54.2/G54.3/G54.4/G54.5/G54.8/G54.9/ G56.0/G56.1/G56.2/G56.3/G56.8/G56.9/G57.0/G57.2/G57.3/ G57.4/G57.6/G58.8/G58.9/G59.8**

Возрастная группа: **Взрослые, дети**

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Всероссийское общество неврологов**
- **Союз реабилитологов России**
- **Ассоциация нейрохирургов России**

Ассоциация специалистов по клинической нейрофизиологии

● Оглавление

Оглавление 2
Список сокращений 4
Термины и определения 5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы 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 соостояний) 8
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)18
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 21
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)23
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния 25
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 31
2.1 Жалобы и анамнез 33
2.2 Физикальное обследование 41
2.3 Лабораторные диагностические исследования 54
2.4 Инструментальные диагностические исследования 55
2.5 Иные диагностические исследования 67
3. Лечение включая медикаментозную немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 69
3.1 Консервативное лечение 69
3.2 Хирургическое лечение 78
3.3 Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения. 84
4. Медицинская реабилитация и санаторно курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинских реабилитации, в том числе

основанных на использовании природных лечебных факторов 86
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 90
6. Организация медицинской помощи 92
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 94
8. Критерии оценки качества медицинской помощи 97
Список литературы 99
Приложение А. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 125
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 129
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных 132
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 133
Приложение В. Информация для пациента 134
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 135

● Список сокращений

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ГЛК – глюкокортикоиды

ЗМК -задний межкостный нерв

КТ – компьютерная томография

ЛКНП – латеральный кожный нерв предплечья

МКН –- мышечно-кожный нерв

МН – мононевропатия

МРТ – магнитно-резонансная томография

НА – невралгическая амиотрофия

ПДЕ – потенциал двигательной единицы

ПМН – передний межкостный нерв

ПОВ – положительная острая волна

ПФ – потенциал фибрилляций

СЗК – синдром запястного канала

СП – скорость проведения

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭМГ - электромиография

ЭНМГ – электронейромиография

● Термины и определения

Состояние - изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи;

Инструментальная диагностика– диагностика с использованием для обследования пациента различных приборов, аппаратов и инструментов.

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.

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.

Синдром – совокупность симптомов с общими этиологией и патогенезом.

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.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.1.1 Мононевропатия срединного нерва

Мононевропатия срединного нерва – патологическое состояние, вызванное компрессией ствола срединного нерва или его воспалением, несвязанное с прямым повреждением или тракцией [1–3]

1.1.2 Мононевропатия локтевого нерва

Мононевропатия локтевого нерва – патологическое состояние, характеризующееся поражением локтевого нерва в местах типичной компрессии, чаще всего на уровне локтя или на уровне запястья, проявляющееся сенсорными и моторными нарушениями в зоне иннервации локтевого нерва и не связанное с прямым повреждением нерва [4–6].

1.1.3 Мононевропатия лучевого нерва

Мононевропатия лучевого нерва – патологическое состояние, связанное с поражением лучевого нерва и его основных ветвей – заднего межкостного нерва и поверхностной ветви лучевого нерва, не связанное с прямым повреждением или тракцией, сопровождающееся в зависимости от уровня поражения парезом мышц, разгибающих предплечье, кисть и пальцы кисти, а также нарушениями чувствительности в области задней поверхности плеча и предплечья, а также заднелатеральной поверхности кисти.

1.1.4 Мононевропатия подмышечного нерва

Мононевропатия подмышечного нерва – патологическое состояние, связанное с поражением ствола подмышечного нерва, несвязанное с прямым повреждением или тракцией. Клиническая картина складывается из чувствительных и двигательных нарушений в зоне иннервации подмышечного нерва [7].

1.1.5 Мононевропатия мышечно-кожного нерва

Мононевропатия мышечно-кожного нерва - патологическое состояние, вызванное компрессией самого мышечно-кожного нерва на уровне плеча, а также латерального кожного нерва предплечья на уровне локтевого сгиба, не связанное с прямым повреждением или тракцией.

1.1.6 Мононевропатия ветвей плечевого сплетения

Мононевропатия ветвей плечевого сплетения – группа болезней, связанная с поражением ветвей, отходящих от надключичного или подключичного отделов плечевого сплетения, не связанное с прямым повреждением или тракцией, сопровождающиеся сочетанием чувствительных и двигательных или изолированными двигательными нарушениями в зоне поражения соответствующих ветвей [8,9].

1.1.7 Мононевропатия межрёберных нервов

Мононевропатия межрёберных нервов - патологическое состояние, вызванное поражением одного или нескольких межрёберных нервов, не связанное с прямым повреждением или тракцией, основным проявлением которого является появление болевого синдрома в грудной клетке в области иннервации данных нервов.

1.1.8 Мононевропатия седалищного нерва

Мононевропатия седалищного нерва – патологическое состояние, связанное с поражением седалищного нерва, сопровождающееся в зависимости от уровня поражения парезом мышц, разгибающих и сгибающих стопу, задней группы мышц бедра, а также нарушениями чувствительности в области подошвенной и тыльной сторон стопы, латеральной поверхности голени.

1.1.9 Мононевропатия малоберцового нерва (ММН)

Мононевропатия малоберцового нерва (ММН) – патологическое состояние, связанное с поражением общего малоберцового нерва, глубокого малоберцового нерва или поверхностного малоберцового нерва, не связанное с прямым повреждением или тракцией, сопровождающееся парезом мышц разгибателей стопы и пальцев стопы, а также сенсорными нарушениями по латеральной поверхности голени и тыльной поверхности стопы [10].

1.1.10 Мононейропатия большеберцового нерва

Мононейропатия большеберцового нерва – патологическое состояние, связанное с компрессией ствола общего большеберцового нерва, заднего большеберцового нерва на уровне голени, а также подошвенных нервов и икроножного нерва, не связанное с прямым повреждением или тракцией [11]. Клиническая картина складывается из чувствительных и

двигательных нарушений в зоне иннервации большеберцового нерва [12]. Отдельно рассматривается компрессионная нейропатия подошвенного нерва в межплюсневом промежутке, известная как Метатарзалгия Мортона [13].

1.1.11 Мононевропатия бедренного нерва

Мононевропатия бедренного нерва – патологическое состояние, связанное с компрессией ствола и ветвей бедренного нерва, но не связанное с прямым повреждением или тракцией, сопровождающееся чувствительными нарушениями в зоне иннервации бедренного нерва и парезом иннервируемых данным нервом мышц [14–16].

1.1.12 Мононевропатия наружного кожного нерва бедра

Мононевропатия наружного кожного нерва бедра – патологическое состояние, вызванное поражением наружного кожного нерва бедра, но не связанное с прямым повреждением или тракцией. Сопровождается чувствительными нарушениями в зоне иннервации данного нерва в области переднебоковой поверхности бедра [17].

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

1.2.1 Этиология и патогенез мононейропатии срединного нерва

С учетом анатомических особенностей развитие компрессионно-ишемических невропатий срединного нерва и переднего межкостного нерва наиболее часто встречается на 4 уровнях:

1 . карпальный канал (синдром запястного канала),

2 . синдром круглого пронатора (синдром Сейфарта),

3 . невропатия переднего межкостного нерва,

4 . компрессия срединного нерва под связкой Струзерса.

Синдром запястного канала (карпальный туннельный синдром) - один из самых распространённых туннельных синдромов и мононевропатий, проявляющийся комплексом клинических расстройств (чувствительных, двигательных и трофических), обусловленных сдавлением, ущемлением срединного нерва в узком анатомическом пространстве (между тремя костными стенками и поперечной кистевой связкой) [2,18–21].

Наиболее частые причины, приводящие к развитию СЗК профессиональные

факторы - за счет статического напряжения в области лучезапястного сустава: пианисты, художники, программисты, теннисисты и лица, подвергающиеся воздействию локальной вибрации [18–27]; кроме того, в этиопатогенезе играют роль:

1. гормональная перестройка: гипотиреоз, сахарный диабет, беременность;
2. поражения суставно-связочного аппарата – ревматоидный артрит, системные заболевания в том числе амилоидоз (транстиретиновые ПНП);
3. инфекционные заболевания (туберкулез),
4. травмы в области запястья, опухолевые и кистозные образования и т.д.
5. повышение массы тела

В педиатрической практике СЗК встречается редко. Большинство случаев СЗК у детей генетически обусловлены и могут быть связаны как с лизосомальными болезнями накопления (включая мукополисахаридоз и муколипидоз), так и быть проявлением первичного семейного СЗК, наследственной невропатии со склонностью к параличам от сдавления (HNPP), наследственной остеодистрофии Олбрайта и акромикрической дисплазии. Другие, менее частые причины включают новообразования (например, фибролипоматозную гамартому, интраневральную периневриому или гемангиому срединного нерва), нарушения обмена веществ (псевдогипопаратиреоз), пороки развития (макродактилию) и идиопатические причины [28–30].

Синдром круглого пронатора (синдром Сейфарта) – компрессионная невропатия срединного нерва на уровне предплечья одноименной мышцей. В 66% случаев возникает в результате диспропорции размеров головки медиального надмыщелка плечевой кости и локтевой головки венечного отростка локтевой кости [1].

К развитию **синдрома круглого пронатора** могут приводить быстрые повторяющиеся хватательные и пронационные движения, провоцирующие гипертрофию круглого пронатора, утяжеляющуюся фиброзом апоневроза двуглавой мышцы [2].

Невропатия переднего межкостного нерва - изолированное повреждение переднего межкостного нерва, наиболее частой причиной которого является невралгическая амиотрофия, представляющая собой воспалительную нейропатию [3,31,32].

Компрессионно-ишемическая невропатия срединного нерва связкой Струзерса - поражение срединного нерва в проксимальном отделе в результате компрессии ствола нерва связкой, идущей от медиального надмыщелка до костной шпоры или супракондилярного отростка (апофиз). Из–за добавочного отростка срединный нерв смещается и натягивается, что делает его уязвимым к повреждению, чаще на фоне

системного васкулита [33]. У детей зарегистрированы единичные случаи, связанные с сопутствующей кальцификацией поверхностного сгибателя пальцев и наличием врожденной аномалии (связки Струзерса и супракондилярного отростка) [34].

Также у детей в редких случаях при синдроме врожденной кольцевой перетяжки может наблюдаться поражение срединного нерва на проксимальном и/или дистальном уровнях, иногда в сочетании с поражением лучевого и/или локтевого нервов [34].

1.2.2 Этиология и патогенез мононевропатии локтевого нерва

Нерв формируется корешками C_8 - Th_1, далее аксоны проходят в нижнем стволе и медиальном пучке плечевого сплетения. На плече нерв следует вместе со срединным нервом и плечевой артерией.

Наиболее частыми местами компрессии являются область локтя и канал Гийона. Причинами компрессии локтевого нерва на уровне локтя может быть тракция нерва при длительном положении сгибания в локтевом суставе, травма, компрессия нерва с кубитальном канале или в позадинадмышелковой борозде, артрит локтевого сустава, синовит, ганглии [6,34]. Иногда невропатия локтевого нерва может ассоциироваться с подвывихом локтевого нерва, но надо отметить, что подвывих может протекать асимптомно [4,35].

Предполагается ассоциация невропатии локтевого нерва с курением, в то же время не было выявлено зависимости невропатии локтевого нерва с массой тела и употреблением алкоголя [36,37].

На уровне запястья локтевой нерв делится на поверхностную чувствительную ветвь и глубокую двигательную. Причинами компрессии локтевого нерва на уровне канала Гийона и кисти являются внешние и внутренние этиологические факторы. Внешними могут быть многократное травмирование запястья при работе с инструментами, езде на велосипеде, но могут наблюдаться и внутренние причины, например, объемные образования в области канала Гийона или ганглии [38–42].

В педиатрической практике чаще встречается подвывих локтевого нерва в подростковом и юношеском возрасте. Симптоматика появляется при постоянном контакте ствола нерва с медиальным мыщелком. Компрессионная нейропатия локтевого нерва более характерна для длительно иммобилизованных пациентов [43], реже – спортсменов [44]. Нерв формируется корешками C_8 - Th_1, далее аксоны проходят в нижнем стволе и медиальном пучке плечевого сплетения. На плече нерв следует вместе со срединным нервом и плечевой артерией.

Наиболее частыми местами компрессии являются область локтя и канал Гийона.

Причинами компрессии локтевого нерва на уровне локтя может быть тракция нерва при длительном положении сгибания в локтевом суставе, травма, компрессия нерва с кубитальном канале или в позадинадмышелковой борозде, артрит локтевого сустава, синовит, ганглии [6,35]. Иногда невропатия локтевого нерва может ассоциироваться с подвывихом локтевого нерва, но надо отметить, что подвывих может протекать асимптомно [4,36].

Предполагается ассоциация невропатии локтевого нерва с курением, в то же время не было выявлено зависимости невропатии локтевого нерва с массой тела и употреблением алкоголя [37,38].

На уровне запястья локтевой нерв делится на поверхностную чувствительную ветвь и глубокую двигательную. Причинами компрессии локтевого нерва на уровне канала Гийона и кисти являются внешние и внутренние этиологические факторы. Внешними могут быть многократное травмирование запястья при работе с инструментами, езде на велосипеде, но могут наблюдаться и внутренние причины, например, объемные образования в области канала Гийона или ганглии [39–43].

В педиатрической практике чаще встречается подвывих локтевого нерва в подростковом и юношеском возрасте. Симптоматика появляется при постоянном контакте ствола нерва с медиальным мыщелком. Компрессионная нейропатия локтевого нерва более характерна для длительно иммобилизованных пациентов [44], реже – спортсменов [45].

1.2.3 Этиология и патогенез мононевропатии лучевого нерва

У лучевого нерва есть несколько мест потенциальной компрессии:

Компрессия в подмышечной области

Наиболее частой причиной компрессии лучевого нерва в данной области является неправильное использование костылей – так называемый синдром «костыльного паралича» [46,47].

К редким вариантам относят компрессию в области прохождения нерва впереди от подлопаточной, большой круглой и широчайшей мышцы спины, связанную с аномалиями развития мышц [48].

Также в этой области возможен **редкий вариант отхождения подлопаточной артерии, перфорирующей лучевой нерв**. В данном случае лучевой нерв формирует петлю вокруг артерии, что может приводить к вазоневральному конфликту [49].

Возможно **сдавление лучевого нерва в области входа в спиральный канал**, представляющий из себя треугольное пространство, ограниченное длинной головкой

трицепса медиально, большой круглой мышцей сверху и латеральной головкой трицепса и плечевой костью латерально [50]. К компрессии в этом месте может предрасполагать наличие фиброзных аркад между длинной и латеральной головками трицепса [50,51], а также гипертрофия длинной головки трицепса у профессиональных спортсменов – теннисистов, кикбоксеров, бодибилдеров [50,52,53].

Встречаются единичные описания случаев **аномально высокого отхождения поверхностной ветви лучевого нерва в области подмышечной впадины**: в описанных случаях эта ветвь может проходить через четырехстороннее отверстие вместе с подмышечным нервом и задней огибающей артерией плеча и вовлекаться в патологический процесс при стенозе этого отверстия [54].

Компрессия в области диафиза плечевой кости

Компрессия нерва на уровне спирального канала во время сна – так называемый синдром «субботней ночи» или синдром «молодоженов» [55].

Компрессия при наложении кровоостанавливающего турникета при неправильном выборе его места наложения и способа фиксации [56–58].

Компрессия лучевого нерва в месте его прохождения через латеральную межмышечную перегородку дистальнее нижней точки прикрепления дельтовидной мышцы к плечевой кости [59]. К повреждению нерва в этом месте предрасполагают индивидуальные особенности развития латеральной межмышечной перегородки с узким отверстием в месте прохождения лучевого нерва, вариативным прикреплением перегородки к плечевой кости или вторичные изменения ее анатомии вследствие травмы [60–63]. Также встречается сдавление лучевого нерва фиброзными арками латеральной головки трицепса на выходе из спирального канала [64].

Компрессия в области канала лучевого нерва

В настоящее время не существует единого мнения относительно границ этого канала, также как и относительно того, стоит ли выделять этот канал в отдельную структуру. Наиболее распространена точка зрения о том, что данный канал сформирован тремя перекидывающимися через нерв мышцами - плечелучевой, длинным и коротким лучевыми разгибателями кисти. В этой области медиально к нерву прилегает плечевая мышца, позади располагается латеральный надмыщелок плечевой кости [65–68]. В данной области возможна компрессия нерва под плечелучевой мышцей, а также под коротким лучевым разгибателем кисти. Провоцирующими факторами при этом являются

значительные физические нагрузки на мышцы предплечья и плеча [69], а также аномалии развития плечелучевой мышцы в виде более высокого ее начала или добавочного брюшка [70,71].

Компрессия области предплечья

Компрессия глубокой ветви лучевого нерва в области супинатора – **синдром супинатора или синдром заднего межкостного нерва**. К этому предрасполагает анатомическая особенность в виде сухожильного кольца в месте выхода нервного ствола из-под поверхностной головки супинатора – аркада Фрозе, которая наблюдается в 60 - 70% случаев [72–74]. Наиболее подвержены компрессии лучевого нерва в этой области люди, профессиональная деятельность которых связана с повторяющимися однотипными движениями предплечий – теннисисты, скрипачи и т.д. [69,75] Также встречается компрессия нерва в области супинатора за счет вазоневрального конфликта с возвратными ветвями лучевой артерии [76]. Среди некомпрессионных причин синдрома заднего межкостного нерва самой частой является невралгическая амиотрофия как у взрослых, так и у детей [77–80].

Компрессия поверхностной ветви лучевого нерва – **синдром Вартенберга** или **парестетическая хейралгия**. Частой причиной поражения поверхностной ветви является сдавление ремешком от наручных часов или браслетом наручников. Также возможно ущемление поверхностной ветви нерва между сухожилиями плечелучевой мышцы и длинного лучевого разгибателя запястья, чему значительно способствуют пронация кисти и ее локтевое сгибание, например, при длительной работе с компьютерной мышью [65]. Возможно хроническое сдавление нерва после операции наложения артериовенозного шунта между лучевой артерией и латеральной подкожной веной при гемодиализе.

1.2.4 Этиология и патогенез мононевропатии подмышечного нерва

Острая травма: передний вывих головки плечевой кости, переломы проксимальных отделов плечевой кости или лопатки. Факторы риска: время, прошедшее с момента вывиха до репозиции, наличие гематомы, возраст, родовая травма [81,82].

Тупая травма: удар по плечу тупым предметом, травмы в контактных видах спорта, падения на плечо [83,84].

Неправильное (нефизиологическое) положение конечности во время сна или общего наркоза [85].

Синдром четырехстороннего отверстия: нейрососудистый компрессионный

синдром, проявляющийся болью и парестезиям в руке (их распространение не соответствует анатомическим зонам), болезненностью в области плеча [86].

Хирургические вмешательства: фиксация плечевой кости металлоконструкциями, артроскопия [87,88].

1.2.5 Этиология и патогенез мононевропатии мышечно-кожного нерва

Мышечно-кожный нерв (МКН) по своей функции является смешанным, содержит волокна от корешков спинномозговых нервов C_5, C_6 и C_7. В большинстве случаев он отходит от вторичного латерального пучка плечевого сплетения, но иногда может являться производным первичного верхнего пучка, выходя в подмышечной впадине, на плече прободает клювовидно-плечевую мышцу, иннервируя её, двуглавую и плечевую мышцы, затем, пройдя через плечевую фасцию на уровне локтевого сгиба снаружи от сухожилия двуглавой мышцы, отдает латеральный кожный нерв предплечья (ЛКНП), который обеспечивает чувствительную иннервацию латеральной поверхности предплечья. Большинство компрессионных поражений МКН возникает в месте прохождения нерва через клювовидно-плечевую мышцу (проксимальнее бицепса плеча и плечевой мышцы) вследствие ее гипертрофии или сильного мышечного сокращения, приводящего к механическому и/или ишемическому повреждению нерва [89,90], а в редких случаях из-за сдавления экзостозом плечевой кости [91,92] и после длительного сна в неудобном положении [93]. Компрессия МКН в результате гипертрофии или сильного мышечного напряжения наблюдается у спортсменов, занимающихся армреслингом, тяжелоатлетов и бодибилдеров [89,94–96], у боксеров и кикбоксеров после многократных ударов рукой [96], в редких случаях возникает после однократной чрезмерной физической нагрузки, чаще провоцируются упорными тренировками и повторяющимися стереотипными движениями в виде сгибания руки в локтевом суставе и пронации предплечья [97].

Поражение ЛКНП происходит на уровне предплечья чаще всего в результате длительного сдавления, например, ношения тяжелой сумки на уровне локтевого сгиба [98].

1.2.6 Этиология и патогенез мононевропатии ветвей плечевого сплетения

Патогенетические механизмы связаны с компрессией ветвей плечевого сплетения в анатомических участках, где нерв может быть компримирован окружающими тканями (костные, хрящевые, сухожильные или мышечные структуры), а также непосредственным травматическим повреждением [8]. Особенностью данной области является большое количество анатомических аномалий, таких как добавочное шейное ребро, удлинение

поперечного отростка С6 и/или С7 позвонка, добавочные лестничные мышцы, аномальное отхождение артерий щитошейного ствола, задней лопаточной артерии, аномальный ход лопаточно-подъязычной мышцы и др. [99]. При этом чрезвычайно важным будет дифференцировать изолированное поражение ветвей плечевого сплетения от вовлечения основных его стволов и вторичных пучков [100]. Нарушение функции нерва сопровождается двигательными и/или чувствительными нарушениями в зоне соответствующей иннервации нерва в последующем определяет стратегию и тактику лечения.

1.2.7 Этиология и патогенез мононевропатии межрёберных нервов

В основном патогенетические механизмы развития мононейропатии межреберных нервов связаны с механическим компрессионным воздействием на нерв (посттравматические и поствоспалительные изменения, новообразования, фиброз) [101,102]. Еще одной достаточно частой причиной данного состояния является герпетическая инфекция (Herpes zoster) [101,103]. Возможно развитие поражения на фоне сахарного диабета (диабетическая торакальная нейропатия) [104]. Сравнительно редкой формой поражения межреберных нервов является синдром ACNE (anterior cutaneous nerve entrapment syndrome), причиной которого является компрессия нижних межреберных нервов (Т7-Т11) в области латеральных отделов прямой мышцы живота [105]. Также к сравнительно редким причинам можно отнести саркоидоз [106].

1.2.8 Этиология и патогенез мононевропатии седалищного нерва

Основные причины мононевропатии седалищного нерва:

Инфекционные факторы: абсцесс [107]: тубоовариальный, абсцесс таза, абсцесс поясничной мышцы

Воспаление: сакроилеит [108]

Опухоль нерва: нейрофиброма [109], шваннома [107], злокачественная нейрофибросаркома[109], интраневральная периневрином а [110,111], нейролипоматоз [110], нейролипома [107,109]

Компрессия седалищного нерва: рабдомиосаркома [110], лейомиосаркома[112], липома[113], метастазы[107].

Сосудистые причины: артериовенозная мальформация[114], аневризма (персистирующая седалищная артерия, подколенная артерия, подчревная артерия, общая подвздошная артерия)[115–117], окклюзия подвздошной артерии[118], васкулит[118],

варикозное расширение ягодичной вены[119], ишемия[120], тромбоз глубоких вен[121].

Гинекологические заболевания: эндометриоз[122,123].

Другие причины: синдром грушевидной мышцы[124], лучевая терапия[125,126], криоглобулинемия[127], наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления[128].

Мононевропатия седалищного нерва у детей является одной из наиболее часто встречающихся. В прошлом основной причиной развития была неправильная техника проведения внутримышечной инъекции в области ягодицы, однако в последнее время такие случаи регистрируются намного реже. Основными причинами поражения седалищного нерва у детей являются травма, пренатальное сдавление (особенно на фоне снижения активности плода, маловодия, аномалий строения матки), компрессия в области седалищного бугра вследствие длительного сидения на твердых поверхностях на фоне относительного недоразвития ягодичных мышц [34].

1.2.9 Этиология и патогенез мононевропатии малоберцового нерва (ММН)

Наиболее частой причиной мононейропатии малоберцового нерва является компрессия общего малоберцового нерва на уровне головки малоберцовой кости [129].

Причинами компрессии общего малоберцового нерва на данном уровне могут быть длительная иммобилизация при анестезии [130],ношение ортеза [131], привычная поза сидя со скрещиванием ног или компрессия во сне на фоне алкогольного опьянения [10]. Возможно хроническое сдавление ствола нерва ганглионарной или синовиальной кистой [132,133], фибулярной остеохондромой или сосудистой мальформацией [134], интраневральным или экстраневральным новообразованием [135–137]. Также причинами мононейропатии могут являться компрессия фиброзным тяжем на уровне фибулярного туннеля [137] и перерастяжение нерва при приседаниях [138].В качестве предрасполагающих факторов могут выступать астеническая конституция, быстрое снижение массы тела [139,140] и сахарный диабет [141].

Другим уровнем поражения является компрессия поверхностного малоберцового нерва в икроножной области, лодыжке или стопе [142].

1.2.10 Этиология и патогенез мононейропатии большеберцового нерва

Патогенетические механизмы связаны с компрессией большеберцового нерва в анатомических участках, где нерв может быть компримирован окружающими тканями

(костные, хрящевые, сухожильные или мышечные структуры). Особенностью данной области является наличие тарзального канала – где нерв может быть компримирован удерживателем сгибателей стопы или синовиальной кистой [143]. Нарушение функции нерва сопровождается двигательными и чувствительными нарушениями в зоне соответствующей иннервации нерва в последующем определяет стратегию и тактику лечения [144]. Симптомы невромы Мортона часто возникают во время или после того, как стопа испытывала значительные перегрузки в переднем отделе во время ходьбы, стояния, прыжков или бега [145]. Компрессия происходит на дистальной части поперечной межплюсневой связки во время тыльного сгибания стопы. Это состояние обычно вызвано ношением неудобной тесной обуви с узким носком и высокими каблуками, при котором происходит сдавление нерва между пальцами, вызывая дискомфорт и острую боль. Заболевание проявляется в основном у женщин [146].

1.2.11 Этиология и патогенез мононевропатии бедренного нерва

Склонность к вовлечению БН в патологический процесс обусловлена его топографо-анатомическими особенностями, которые формируют условия к развитию компрессии нервного ствола на нескольких уровнях.

БН происходит из поясничного сплетения, начинаясь от вентральных ветвей спинномозговых нервов L_{II}- L_{IV}.

Вначале БН располагается позади большой поясничной мышцы, затем выходит из-под ее наружного края и ложится в борозду между большой поясничной и подвздошной мышцами. Здесь он покрыт сверху подвздошной фасцией, и находясь в тесном и фиксированном промежутке, в этом месте он может подвергаться сдавлению.

Полость таза нерв покидает, проходя через костно-фиброзный туннель, образованный паховой связкой (спереди), ветвями лонной кости и подвздошной костью и являющийся так же местом возможной компрессии БН. Под связкой нерв проходит через мышечную лакуну и располагается под листками широкой фасции бедра. Здесь он находится в бедренном треугольнике, ограниченном наверху паховой связкой, снаружи - портняжной и внутри - длинной приводящей мышцами. При выходе на бедро в непосредственной близости к капсуле тазобедренного сустава разделяется на мышечные и кожные ветви, а также подкожный нерв [15,16,147].

Факторами сдавления БН в забрюшинном пространстве могут являться:

- воспаление и мышечно-тонический синдром большой поясничной и/или подвздошной мышцы в результате биомеханических перегрузок (профессионального или

спортивного характера) [148,149];

- редкими, но гораздо более неблагоприятными в прогностическом плане причинами компрессии БН могут быть опухоли (лимфома, саркома), абсцессы и гематомы (вызванные гемофилией, антикоагулянтной терапией и т.п.). Описаны случаи повреждения нерва при аневризмах общей подвздошной и бедренной артерий, а также артериовенозных мальформациях [150,151].

Факторами сдавления БН под паховой связкой являются:

- сдавление БН связкой при длительном вынужденном положении с гиперэкстензией, либо чрезмерным отведением, сгибанием и наружной ротацией бедра (например, при гинекологических операциях, родах и др.) [129,152];

- компрессию нерва могут вызывать бедренная грыжа, паховая лимфаденопатия, аневризма бедренной артерии.

-встречается как последствие операции в области нерва, в частности, после манипуляций с тазобедренными суставами.

Локальная компрессия нервного ствола вызывает внутриневральную ишемию и нарушает внутриневральное венозное кровообращение, микроциркуляцию и как следствие отек. Устойчивый отек может привести к внутриневральным и экстраневральным фиброзным изменениям. Считается, что экстраневральные фиброзные изменения объясняют снижение скольжения сдавленных нервов во время движений конечностей. Продолжительная ишемия и механические нарушения вызывают последующие эффекты, такие как очаговая демиелинизация и, в конечном итоге, дегенерация аксонов. Вместе с демиелинизацией изменяется и архитектура узлов Ранвье, изменяется активность существующих ионных каналов. Такие изменения связывают со спонтанной эктопической генерацией потенциалов действия, что может способствовать возникновению спонтанной боли или появлению симптомов, провоцируемых тестом Тинеля [153–155].

1.2.12 Этиология и патогенез мононевропатии наружного кожного нерва бедра

В основном патогенетические механизмы мононевропатии наружного кожного нерва бедра связаны с механическим компрессионным воздействием на нерв, приводящим к нарушению его функции. Наиболее частыми причинами мононевропатии являются компрессия под паховой связкой и на уровне передней верхней ости подвздошной кости [17]. Сдавление нервного ствола возможно при костных изменениях вследствие периостита и переломов подвздошной кости, при забрюшинной гематоме, новообразованиях органов малого таза, ношении тугого ремня и тесных брюк или других элементов одежды,

вызывающих компрессию в области передней верхней подвздошной ости таза. Предрасполагающими факторами являются асцит, сахарный диабет, ожирение и беременность [156,157].

○ 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.3.1 Эпидемиология мононейропатии срединного нерва

Синдром запястного канала является самым распространенным в группе туннельных поражений периферических нервов. Встречается у 1-5 % всего населения земного шара и находится на шестом месте в регистре профессиональных заболеваний [22,158]. Среди конкретных профессиональных групп распространенность СЗК может составлять до 14,5% [159–161]. Заболеваемость СЗК составляет 150:100 000 населения. У женщин он встречается в 3–6 раз чаще, чем у мужчин, распространенность и тяжесть увеличиваются с возрастом [18,21]. Частота встречаемости у детей не превышает 0,2% от всех случаев СЗК [34].

Синдром круглого пронатора – редкое клиническое состояние. Чаще встречается у мужчин, среди профессиональных факторов риска занятия велоспортом, теннисом, чаще встречается у музыкантов и врачей-стоматологов [33,162].

Невропатия переднего межкостного нерва редкое клиническое состояние, встречающееся, в том числе в детской популяции [163,164].

Проксимальная компрессия срединного нерва под связкой Струзерса - редкое клиническое состояние, встречается в 0,5 – 1% случаев [33].

1.3.2 Эпидемиология мононевропатии локтевого нерва

Невропатия локтевого нерва на уровне локтя является самой распространенной компрессионно-ишемической невропатией после карпального туннельного синдрома, она включает в себя компрессию локтевого нерва на уровне ретроэпикондилярной борозды (что составляет 75% случаев) и компрессию локтевого нерва на уровне кубитального канала (всего в 25%), именно поэтому предпочтительнее термин невропатия локтевого нерва на уровне локтя, а не кубитальный туннельный синдром [4]. До сих пор нет согласия по поводу анатомического строения кубитального канала, так как некоторые авторы предпочитают включать ретроэпикондилярную борозду в состав кубитального канала [165].

Невропатией локтевого нерва страдает около 6% населения [81]. У мужчин невропатия локтевого нерва на уровне локтя встречается чаще, чем у женщин [82] и в среднем составляет 24,7 случаев на 100000 человек [166]. По данным разных исследований распространенность кубитального туннельного синдрома среди мужчин составляет 25,2 - 32,7 человека на 100000 населения, а среди женщин 18,9 - 17,2 на 100000 населения [166,167].

Невропатия локтевого нерва на уровне канала Гийона встречается существенно реже, достоверно распространенность данной патологии не определена.

Нетравматическое поражение локтевого нерва на остальных участках встречается крайне редко.

1.3.3 Эпидемиология мононевропатии лучевого нерва

Невропатия лучевого нерва является одной из наиболее распространенных компрессионно-ишемических невропатий, уступая лишь карпальному туннельному синдрому, кубитальному туннельному синдрому, метатарзалгии Мортона и болезни Рота. Заболеваемость составляет 1,5 - 3 случая на 100000 взрослого населения, чаще встречается у мужчин [167].

1.3.4 Эпидемиология мононевропатии подмышечного нерва

Данных относительно эпидемиологии мононевропатии подмышечного нерва нет.

1.3.5 Эпидемиология мононевропатии мышечно-кожного нерва

Изолированное поражение МКН встречается редко, опубликованные данные об эпидемиологии отсутствуют.

В большинстве публикаций, основанных на описании клинических случаев, сообщается о проксимальном поражение нерва в месте его прохождения через клювовидно-плечевую мышцу [90].

Поражение ЛКНП чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин [98]. Пик заболеваемости приходится на возраст 25-45 лет, однако может встречаться в любой возрастной группе [98]. В большинстве случаев заболевание носит односторонний характер и возникает преимущественно в доминантной руке. Крайне редко поражение МКН может быть билатеральным [168].

1.3.6 Эпидемиология мононевропатии ветвей плечевого сплетения

Частота компрессионных нейропатий плечевого сплетения составляет 1,2% по данным крупного эпидемиологического исследования [8,99,100]. Преобладали пациенты молодого возраста и мужского пола. При этом компрессионные нейропатии, затрагивающие отдельные ветви без вовлечения основных стволов составляют всего 0,38%, при этом среди них большая частота приходится на подмышечный и надлопаточный нерв [169]. Изолированная компрессия заднего нерва лопатки и длинного грудного нерва встречается крайне редко [169].

1.3.7 Эпидемиология мононевропатии межрёберных нервов

Данные об эпидемиологии мононевропатии межреберных нервов отсутствуют.

1.3.8 Эпидемиология мононевропатии седалищного нерва

Мононевропатия седалищного нерва является второй по частоте встречаемости среди мононевропатий нижних конечностей. Распространённость мононевропатии седалищного нерва в общей популяции составляет от 12 до 27 % [170].

1.3.9 Эпидемиология мононевропатии малоберцового нерва (ММН)

Точных данных об эпидемиологии мононевропатии малоберцового нерва нет.

1.3.10 Эпидемиология мононейропатии большеберцового нерва

Противоречивые результаты в литературе относительно частоты компрессионных нейропатий большеберцового нерва. Так по мнению RinkelW.D. (2018) частота компрессии нерва на уровне тарзального канала в группе здоровых добровольцев составляет 26,5%, в то время как у пациентов с сахарным диабетом 44,9%, однако в данной работе использованы клинические методы оценки, без инструментального подтверждения [143]. Согласно другим данным частота ущемления большеберцового нерва в тарзальном канале существенно меньше[171]. Примерно 20-40% являются идиопатическими, до 10% случаев результатом воспалительных заболеваний артроза, теносиновиита и ревматоидного артрита [172].

1.3.11 Эпидемиология мононевропатии бедренного нерва

Данные об эпидемиологии заболевания отсутствуют.

1.3.12 Эпидемиология мононевропатии наружного кожного нерва бедра

Заболеваемость составляет примерно 3 - 4 случая на 10 тысяч в год. Встречается во всех возрастных группах, но наиболее часто на 4 - 5 декадах жизни [173].

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

1.4.1 Особенности кодирования мононейропатии срединного нерва по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Среди невропатий срединного нерва отдельно в классификаторе МКБ 10 выделен только Синдром запястного канала - G 56.0; все остальные невропатии срединного нерва кодируются G56.1 - Другие поражения срединного нерва.

1.4.2 Особенности мононевропатии локтевого нерва по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

G56.2 Поражение локтевого нерва

1.4.3 Особенности кодирования мононевропатии лучевого нерва по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

G56.3 Поражение лучевого нерва.

1.4.4 Особенности кодирования мононевропатии подмышечного нерва по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

G 58.8 - Другие уточненные виды мононевропатии.

1.4.5 Особенности код мононевропатии мышечно-кожного нерва по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

G56.8 — Другие мононевропатии верхней конечности

G56.9 — Мононевропатия верхней конечности неуточненная

G58.8 — Другие уточненные виды мононевропатии

G58.9 — Мононевропатия неуточненная

G59.8 — Другие мононевропатии при болезнях, классифицированных в других рубриках

1.4.6 Особенности кодирования мононевропатии ветвей плечевого сплетения по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

G54.0 – Поражение плечевого сплетения

G54.2 – Поражение шейных корешков, не классифицируемых в других рубриках

G54.5 – Невралгическая амиотрофия

G54.8 – Другие поражения нервных корешков и сплетений

G54.9 – Поражение корешков и сплетений неуточненное

1.4.7 Особенности кодирования мононевропатии межрёберных нервов по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

G54.3 - Поражения грудных корешков, не классифицированные в других рубриках

G58.8 - Другие мононевропатии уточнённые

1.4.8 Особенности кодирования мононевропатии седалищного нерва по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

G54.4 - Поражения пояснично-крестцовых корешков, не классифицированные в других рубриках

G54.1 - Поражения пояснично-крестцового сплетения

G57.0 - Поражение седалищного нерва

1.4.9 Особенности кодирования мононевропатии малоберцового нерва (ММН) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

G57.3 Поражение бокового подколенного нерва

1.4.10 Особенности кодирования мононейропатии большеберцового нерва по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со

здоровьем

G57.6 – Поражение подошвенного нерва

G57.4 – Поражение большеберцового нерва (срединного подколенного нерва)

1.4.11 Особенности кодирования мононевропатии бедренного нерва по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.

G57.2 Поражение бедренного нерва

1.4.12 Особенности кодирования мононевропатии наружного кожного нерва бедра по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

G58.8 - Другие мононевропатии уточнённые

- **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

1.5.1 Классификация мононейропатии срединного нерва

Общепризнанной классификации поражения срединного нерва не разработано.

1.5.2 Классификация мононевропатии локтевого нерва

Общеупотребимой классификации невропатии локтевого нерва не существует, как правило выделяют наиболее часто встречающуюся невропатию локтевого нерва на уровне локтя и невропатию на уровне канала Гийона. Остальные зоны локтевого нерва компримируются редко.

Было предложено не менее 13 классификаций невропатии на уровне локтя по степени тяжести, одна из наиболее употребимых – классификация Goldberg [174]. 1 степень тяжести включает в себя легкие сенсорные нарушения (парестезии, гипестезия) без моторных, 2А – средняя степень нарушений чувствительности с легкой слабостью мышц без значимой атрофии, 2В предполагает умеренную слабость и 3 степень тяжести включает в себя выраженные нарушения чувствительности и выраженную атрофию. Допустимо выделение 3 степеней тяжести: 1 – легкая, 2 – средняя, 3 – тяжелая или терминальная [175].

1.5.3 Классификация мононевропатии лучевого нерва

Общепринятой классификации не существует.

1.5.4 Классификация мононевропатии подмышечного нерва

Общепринятая классификация мононевропатии подмышечного нерва отсутствует.

1.5.5 Классификация мононевропатии мышечно-кожного нерва

Общепринятой классификации не разработано.

1.5.6 Классификация мононевропатии ветвей плечевого сплетения

- Поражение длинного грудного нерва
- Поражение заднего нерва лопатки
- Поражение надлопаточного нерва

1.5.7 Классификация мононевропатии межрёберных нервов

Общепринятая классификация мононевропатии межреберных нервов отсутствует.

1.5.8 Классификация мононевропатии седалищного нерва

Общепринятой классификации поражения седалищного нерва нет.

1.5.9 Классификация мононевропатии малоберцового нерва (ММН)

Общепринятая классификация мононевропатии малоберцового нерва отсутствует.

1.5.10 Классификация мононейропатии большеберцового нерва

Общепринятая классификация поражения большеберцового нерва отсутствует.

1.5.11 Классификация мононевропатии бедренного нерва

Общепринятая классификация поражения бедренного нерва отсутствует.

1.5.12 Классификация мононевропатии наружного кожного нерва бедра

Общепринятая классификация мононевропатии наружного кожного нерва бедра отсутствует.

○ 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния

1.6.1 Клиническая картина мононейропатии срединного нерва

Клиническая картина разнообразна и зависит от степени выраженности процесса,

имеет ряд часто описываемых пациентами симптомов, которые заставляют заподозрить мононевропатию срединного нерва [18,21,22,176].

Клиническая картина СЗК у детей в отличие от взрослых имеет особенности. У них чаще наблюдаются неловкость в руках и атрофия мышц тенара, чем чувствительные нарушения (в т.ч. боль и покалывание) [177]. Намного реже основным симптомом является боль (в т.ч. ночная) в сочетании с онемением и парестезиями, что более характерно для семейных или идиопатических случаев, детей старшего возраста [177,178].

1.6.2 Клиническая картина мононевропатии локтевого нерва

Невропатия локтевого нерва на уровне локтя предполагает на начальной стадии (1 степень тяжести) гипестезию ульнарной зоны на кисти, при средней степени тяжести (2А и 2В) присоединяется мышечная слабость ульнарных мышц и на терминальной стадии (3 степень тяжести) – к предыдущим симптомам присоединяется атрофия мышц [174]. Пациенты могут также жаловаться на боль в области локтя и предплечья [35,165].

Невропатия локтевого нерва на уровне канала Гийона проявляется сенсорными и моторными симптомами в зависимости от уровня поражения. При поражении локтевого нерва до его разветвления на поверхностную и глубокую ветви развивается клиническая картина с наличием и сенсорных, и моторных симптомов. При поражении только поверхностной ветви в клинической картине наблюдаются сенсорные нарушения (гипестезия 4 - 5 пальцев) при отсутствии моторных. При поражении только глубокой ветви – слабость и атрофии без сенсорных нарушений [5]. Важно обратить внимание, что при поражении поверхностной ветви локтевого нерва в канале Гийона чувствительность в зоне гипотенара остается сохранной, что отличает клиническую картину от поражения на уровне локтя [5].

1.6.3 Клиническая картина мононевропатии лучевого нерва

Для поражения лучевого нерва в подмышечной области характерен парез мышц разгибателей пальцев и кисти, парез супинатора и плечелучевой мышцы, а также парез трехглавой мышцы плеча. Сухожильный рефлекс с трехглавой мышцы снижен или отсутствует. Отмечаются сенсорные нарушения в виде снижения чувствительности на задней поверхности плеча, предплечья и заднелатеральной поверхности кисти.

Поражение лучевого нерва в области диафиза приводит к парезу разгибателей кисти и предплечья, парезу супинатора и плечелучевой мышцы при сохранной силе в трехглавой мышце плеча. Характерны сенсорные нарушения в области задней поверхности предплечья

и заднелатеральной поверхности кисти.

Поражение в области канала лучевого нерва характеризуется болью по ходу лучевого канала за счет раздражения нерва мышцами, в частности коротким лучевым разгибателем запястья. Болевой синдром становится более выражен при разгибании пальцев кисти, что обусловлено усилением компрессии нервного ствола мышцей. При этом парезов мышц или объективных сенсорных нарушений в зоне иннервации лучевого нерва обычно не выявляется [179].

При поражении в области предплечья возможно формирование двух клинических синдромов:

Синдром заднего межкостного нерва, при котором характерен парез мышц разгибателей кисти и запястья. В случаях невралгической амиотрофии нейропатичсекий болевой синдрома предшествует или возникает одновременно с двигательным дефицитом [77,78,180].

Синдром поверхностной ветви лучевого нерва (синдром Вартенберга). При этом характерны сенсорные нарушения в виде гипестезии, гиперестезии или парестезии, а также жгучие боли в области заднелатеральной поверхности кисти [181].

1.6.4 Клиническая картина мононевропатии подмышечного нерва

Клинически поражение подмышечного нерва характеризуется тем, что пациент не может отвести руку до горизонтального уровня, что объясняется развитием пареза и атрофии дельтовидной мышцы, также возможны чувствительные нарушения на коже наружной поверхности верхней трети плеча (могут отсутствовать). В случае развития невралгической амиотрофии с вовлечением подмышечного нерва развивается острый нейропатические болевой синдром с одновременным развитием атрофии дельтовидной мышцы. Особенность клинической картина также является усиление боли при пассивном отведении конечности [182].

1.6.5 Клиническая картина мононевропатии мышечно-кожного нерва

Выделяют два компрессионных синдрома МКН [90]:

1. Поражение МКН до его разделения на ЛКНП, вызывающее смешанный двигательный и сенсорный дефицит.

Клинический диагноз проксимального поражения МКН подозревают при слабости бицепса без вовлечения дельтовидной мышцы. При этом возникает слабость сгибания руки в локтевом суставе и супинации, в сочетании с гипотрофией двуглавой мышцы плеча.

Также могут возникать сенсорные нарушения на лучевой стороне предплечья.

2. Поражение ЛКНП - поражение дистальной сенсорной части нерва, вызывающие только чувствительные нарушения на латеральной поверхности предплечья. Компрессии подвергается чувствительная часть нерва на уровне локтевой складки. Пациентов беспокоят боли и чувство жжения в области локтевого сгиба и по боковой поверхности предплечья. Отмечается болезненность при пальпации в месте сдавления нерва – в области локтевого сгиба чуть латеральнее сухожилия двуглавой мышцы. Симптомы усиливаются при пронации-супинации предплечья и при сгибании-разгибании в локтевом суставе. Могут наблюдаться умеренно выраженные нейродистрофические изменения в локтевом суставе, проявления наружного эпикондилита.

1.6.6 Клиническая картина мононевропатии ветвей плечевого сплетения

Клиническая картина нейропатии надлопаточного нерва складывается из гипотрофии (атрофии) надостной и подостной мышц [183]. В области проекции надлопаточной вырезки часто определяется болезненность, локализующаяся позади ключицы в трапециевидной мышце, покрывающей ость лопатки [184,185]. Нередко определяется снижение силы наружной ротации и отведения, в сравнении с противоположной стороной. Компрессия дистального отдела надлопаточного нерва в остисто-гленоидной борозде приводит к изолированной атрофии подостной мышцы [183]. Могут иметь место болезненность в заднем отделе плечевого сустава над остисто-гленоидной бороздой и изолированное снижение силы наружной ротации [185]. Поражение длинного грудного нерва приводит к развитию феномена крыловидной лопатки за счет слабости передней зубчатой мышцы, чувствительные нарушений не характерны. Клиническая картина поражение заднего нерва лопатки складывается также из крыловидной лопатки за счет отхождения ее медиального края при слабости ромбовидных мышц. Гипотрофия ромбовидных мышц обнаруживается преимущественно при применении функциональных тестов, в покое малозаметна. Поражение верхнего ствола плечевого сплетения приводит к поражению надостной, подостной мышц, дельтовидной, двуглавой мышцы плеча, в случае высокого вовлечения С5 и С6 спинномозговых нервов - ромбовидной и передней зубчатой мышцы. Поражение среднего ствола изолированно может протекать бессимптомно, в сочетании с верхним стволом присоединяется паралич плечелучевой мышцы, трехглавой мышцы плеча, разгибателетей кисти и пальцев. Поражение нижнего ствола (паралич Дежерина-Клюмпке) - вовлечение большой грудной

мышцы, локтевого сгибателя кисти, а также группы коротких мышц кисти. В редких случаях может быть вовлечена диафрагма [186].

1.6.7 Клиническая картина мононевропатии межрёберных нервов

Мононевропатия межреберных нервов часто манифестирует в виде внезапно появившейся острой жгучей или пронизывающей боли, которая может быть ассоциирована с парестезией и часто усиливающейся при вдохе с локализацией в области грудной клетки в зоне иннервации межреберных нервов. Возможен опоясывающий характер боли и иррадиация в область живота. При локализации поражения ниже уровня Т7, болевой синдром обычно локализуется в области брюшной стенки [105].

1.6.7 Клиническая картина мононевропатии седалищного нерва

Клиническая картина поражения седалищного нерва складывается из пареза или плегии мышц разгибателей и сгибателей стопы, задней группы мышц бедра - полумембранозной, полусухожильной и двуглавой мышцы бедра, онемения и парестезии, а также нейропатического болевого синдрома в области иннервации нерва - подошвенной и тыльной сторон стопы, латеральной поверхности голени [187].

1.6.9 Клиническая картина мононевропатии малоберцового нерва (ММН)

Клиническая картина складывается из острой или постепенно прогрессирующей слабости мышц, обеспечивающих разгибание стопы и пальцев стопы, что приводит к походке по типу степпажа [131], слабости отведения стопы кнаружи и чувствительных нарушений в зоне иннервации малоберцового нерва - по наружной поверхности голени, тыла стопы и первого межпальцевого промежутка [188]. Нейропатический болевой синдром нетипичен для мононейропатии малоберцового нерва и развивается редко [188]. Возможно наличие симптома Тинеля (перкуссия в головки малоберцовой кости может провоцировать к возникновению боли и парестезии в области иннервации малоберцового нерва) [189].

1.6.10 Клиническая картина мононейропатии большеберцового нерва

Ощущение тупой ноющей боли в области голеностопного сустава, иногда стреляющая боль, дизэстезия по медиальной поверхности стопы, ощущение жжения в этой области [13]. Боль может усиливаться при длительном стоянии, ходьбе, приседании.

Клиническая оценка включает пальцевую компрессию точки тарзального канала с одновременным разгибанием стопы в голеностопном суставе. Клиническая картина нейропатии икроножного нерва включает в себя боли и жжение по задней поверхности голени, иррадиирущая по латеральной поверхности стопы. Иногда болезненность может носить стреляющий характер. При компрессии межпальцевого нерва характерна жгучая боль в области подошвенной части стопы, иррадиирущая в соответствующие пальцы III-IV. Ощущения прострелов в область подошвенной части стопы в пальцы. Иногда боль усиливается при ходьбе в тесной обуви (уменьшается после снятия обуви и массажа стопы). Боль может усиливаться при сжатии стопы или надавливание на межпальцевой промежуток. В диапазоне 33%-54% возможен вариант бессимптомного течения невромы Мортона [145].

Клиническая картина компрессии большеберцового нерва в тарзальном канале складывается из чувствительных нарушений по медиальной и подошвенной поверхности стопы, стреляющая боль в область стопы возникающая при ходьбе или наружной ротации стопы [143].

1.6.11 Клиническая картина мононевропатии бедренного нерва

Клиническая картина невропатии бедренного нерва зависит от локализации и степени компрессии, темпа развития компрессии, наличия или отсутствия сопутствующих компрессионных поражений сосудов, от преморбидного и коморбидного фона, от возрастных и индивидуальных особенностей пациента.

Существует несколько потенциальных мест компрессии БН. Двумя наиболее частыми локализациями являются область подвздошно-поясничной мышцы и область под паховой связкой.

Поражение бедренного нерва в забрюшинном пространстве

В типичных случаях поражение бедренного нерва в области подвздошно-поясничной мышцы приводит к развитию двигательных и чувствительных нарушений во всей зоне его иннервации. Однако анатомические вариации формирования и прохождения бедренного нерва (например, высокое разделение бедренного нерва на мышечные ветви и подкожный нерв, стволы которых могут проходить раздельно) в ряде случаев сопровождаются преимущественным или даже изолированным поражением чувствительной или двигательной порции этого нерва, либо мозаичным распределением двигательных, чувствительных расстройств.

Первыми симптомами обычно являются нейропатические боли в паховой области, передней поверхности бедра, передне-медиальной поверхности голени.

Двигательные нарушения обусловлены парезами подвздошной, большой и малой поясничной мышц и проявляются расстройством сгибания бедра в тазобедренном суставе с ротацией его кнаружи и поднятия туловища из положения лежа и сидя при фиксированных конечностях, а также парезом четырехглавой мышцы, что дополнительно нарушает разгибание нижней конечности в коленном суставе, затрудняются ходьба, бег и особенно подъем по лестнице. Пациенты стараются не сгибать ногу, поскольку не могут ее разогнуть, и фиксируют конечность в положении чрезмерного разгибания в коленном суставе, что приводит к изменению походки.

Как правило, хорошо заметно уменьшение окружности бедра вследствие гипотрофии четырехглавой и портняжной мышц.

Чувствительные нарушения в виде позитивных и/или негативных расстройств выявляются в передней и медиальной поверхностях бедра, голени и стопы до основания I пальца.

Могут присоединится вазомоторные и трофические расстройства.

У пациентов выявляются положительные симптомы натяжения – Вассермана, Мацкевича.

Отмечается снижение или отсутствие коленного сухожильного рефлекса на пораженной стороне.

Поражение бедренного нерва под паховой связкой

Клиническая картина в целом аналогична таковой при поражении бедренного нерва в забрюшинном пространстве, однако отсутствует парез подвздошно-поясничной мышцы.

Специфику клинической картины в развернутой стадии обычно составляет сочетание болей с выраженными позитивными и негативными сенсорными расстройствами по передней и медиальной поверхностям бедра, голени и стопы, а также парезом четырёхглавой мышцы с нарушением разгибания нижней конечности в коленном суставе и частичной слабостью сгибания бедра в тазобедренном суставе.

Наряду с выявлением симптомов натяжения обнаруживается болезненность в области середины паховой связки (место компрессии бедренного нерва) и положительный тест Тинеля.

Отмечается снижение или отсутствие коленного сухожильного рефлекса на пораженной стороне.

Клинические проявления нейропатического болевого синдрома включают

симптомокомплекс спонтанной и стимулзависимой боли в зоне иннервации нерва, дистальнее зоны компрессии (иногда – с иррадиацией боли проксимально). Интенсивная стреляющая, дергающая боль обычно не бывает постоянной, в то время как жгучая, ноющая боль может быть преходящей и временами высокоинтенсивной. Во многих случаях боль усиливается при физической или длительной статической нагрузке, либо при охлаждении. Спонтанная боль сопровождается, как правило, аллодинией, статической и динамической гипералгезией [14,65,190].

1.6.12 Клиническая картина мононевропатии наружного кожного нерва бедра

Клиническими проявлениями мононевропатии наружного кожного нерва бедра являются чувствительные нарушения (гипер-, гипо-, парестезия), а также в ряде случаев нейропатические боли в области иннервации нерва (переднебоковая поверхность бедра) [191].

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

Диагностика мононейропатии срединного нерва, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Общепринятых клинико-инструментальных критериев диагностики мононевропатии срединного нерва не разработано. Диагноз ставится на основании характерных жалоб, анамнеза, данных физикального и инструментального обследования.

Диагностика мононевропатии локтевого нерва, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Общепринятых клинико-инструментальных критериев диагностики мононевропатии локтевого нерва не разработано. Диагноз ставится на основании характерных жалоб, анамнеза, данных физикального и инструментального обследования.

Диагностика мононевропатии лучевого нерва, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Общепринятых клинико-инструментальных критериев диагностики мононевропатии лучевого нерва не разработано. Диагноз ставится на основании характерных жалоб, анамнеза, данных физикального и инструментального обследования.

Диагностика мононевропатии подмышечного нерва, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Общепринятых критериев диагностики мононевропатии подмышечного нерва не разработано. Диагноз ставится на основании характерных жалоб, анамнеза, данных физикального и инструментального обследования.

Диагностика мононевропатии мышечно-кожного нерва, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.

Общепринятых клинико-инструментальных критериев диагностики мононевропатии мышечно-кожного нерва не разработано. Диагноз ставится на основании характерных жалоб, анамнеза, данных физикального и инструментального обследования.

Диагностика мононевропатии ветвей плечевого сплетения, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Общепринятых критериев диагностики мононевропатии ветвей плечевого сплетения не разработано. Диагноз ставится на основании характерных жалоб, анамнеза, данных физикального и инструментального обследования.

Диагностика мононевропатии межрёберных нервов, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Общепринятых клинико-инструментальных критериев диагностики мононевропатии межреберных нервов не разработано. Диагноз ставится на основании характерных жалоб, анамнеза, данных физикального и инструментального обследования.

Диагностика мононевропатии седалищного нерва, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Общепринятых клинико-инструментальных критериев диагностики мононевропатии седалищного нерва не разработано. Диагноз ставится на основании характерных жалоб, анамнеза, данных физикального и инструментального обследования.

Диагностика мононевропатии малоберцового нерва (ММН), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Общепринятых клинико-инструментальных критериев диагностики

мононевропатии малоберцового нерва не разработано. Диагноз ставится на основании характерных жалоб, анамнеза, данных физикального и инструментального обследования.

Диагностика мононейропатии большеберцового нерва, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Общепринятых клинико-инструментальных критериев диагностики мононевропатии большеберцового нерва не разработано. Диагноз ставится на основании характерных жалоб, анамнеза, данных физикального и инструментального обследования.

Диагностика мононевропатии бедренного нерва, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Общепринятых клинико-инструментальных критериев диагностики мононевропатии бедренного нерва не разработано. Диагноз ставится на основании характерных жалоб, анамнеза, данных физикального и инструментального обследования.

Диагностика мононевропатии наружного кожного нерва бедра, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Общепринятых клинико-инструментальных критериев диагностики мононевропатии латерального кожного нерва бедра не разработано. Диагноз ставится на основании характерных жалоб, анамнеза, данных физикального и инструментального обследования.

- **2.1 Жалобы и анамнез**

2.1.1 Жалобы и анамнез при мононейропатии срединного нерва

- **Рекомендуется** с целью оценки степени выраженности заболевания при синдроме запястного канала оценить жалобы на:

- нарушение чувствительности (онемение и/или покалывание) в I - III пальцах, медиальной части IV пальца руки, длительностью не менее 1 месяца,

- боль в запястье, кисти и I - III пальцах рук,

- нарушение мелкой моторики: затруднение при застегивании пуговиц и захватывании мелких предметов, изменение почерка,

- уточнить характер жалоб, с оценкой промежутка времени, когда они перешли от преходящих к постоянным [18,21,22,176].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности

доказательств - 5).

Комментарий: *для оценки выраженности болевого синдрома целесообразно использование визуальной аналоговой шкалы ВАШ и опросника нейропатической боли DN4 (Приложения Г3, Г4)* [192].

- **Рекомендуется** с целью оценки связи степени выраженности симптомов нарушения чувствительности от стереотипии движений рук уточнить характер работ и виды деятельности [19,21,193].

Уровень убедительности рекомендация – С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий: *на основании жалоб и симптоматики пациента разработан Бостонский опросник оценки тяжести состояния пациентов с подозрением на синдром запястного канала, который предпочтительно использовать при диагностике (Приложение Г1)* [194,195]..

- **Рекомендуется** с целью оценки степени выраженности поражения при синдроме круглого пронатора оценить жалобы на боль в ладонной области предплечья [162,196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательства — 4).

Комментарий: *для оценки выраженности болевого синдрома целесообразно использование визуальной аналоговой шкалы ВАШ и опросника нейропатической боли DN4 (Приложения Г3, Г4)* [192].

- **Рекомендуется** с целью оценки степени выраженности поражения при невропатии переднего межкостного нерва оценить жалобы на снижение мышечной силы в мышце длинного сгибателя большого пальца и глубокого сгибателя указательного пальца, а также боль в предплечье и локте [163,164,197,198].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательства — 4).

Комментарий: *для оценки выраженности болевого синдрома целесообразно использование визуальной аналоговой шкалы ВАШ и опросника нейропатической боли DN4 (Приложения Г3, Г4)* [192].

- **Рекомендуется** с целью оценки степени выраженности поражения при проксимальной компрессии срединного нерва под связкой Струзерса оценить жалобы на боль в предплечье, парестезию в области ладонной поверхности 1, 2 и 3 пальцев кисти

[15,36].

● **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательства — 5).**

Комментарий: *для оценки выраженности болевого синдрома целесообразно использование визуальной аналоговой шкалы ВАШ и опросника нейропатической боли DN4 (Приложения Г3, Г4)* [192].

● **Рекомендуется** с целью сбора анамнестических данных при всех указанных нозологиях расспросить пациента о наличии любых медицинских проблем, болезней, травм, которые были у пациента в анамнезе и проанализировать его ежедневную деятельность, которая могла стать причиной симптомов [2,18,20,21,193,199,200].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательства — 5).

2.1.2 Жалобы и анамнез при мононевропатии локтевого нерва

Заболевание носит медленно прогрессирующий рецидивирующий характер, но начало симптомов часто происходит остро, «за ночь» [165]. Для эффективной диагностики и лечения необходимо установить провоцирующие факторы, вызывающие повреждение нерва.

● **Рекомендуется** уточнить длительность заболевания, порядок появления симптомов, наличие чувствительных и двигательных расстройств, при наличии болевого синдрома–степень тяжести и локализацию боли [4–6,201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

● **Рекомендуется** уточнить связь между сгибанием руки в локте и усилением симптомов, а также другие возможные провоцирующие факторы (использование костылей, физический труд с нагрузкой на кисти и руки, травмы в анамнезе, усиление симптомов во сне, курение, артроз локтевого сустава) [4–6,201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

2.1.3 Жалобы и анамнез при мононевропатии лучевого нерва

● **Рекомендуется** для определения функции мышц, иннервируемых лучевым нервом - получить данные о наличии затруднений при разгибании в локтевом суставе, разгибании кисти и пальцев [180].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** для выявления болевого синдрома - получить данные о наличии болевого синдрома по ходу ствола лучевого нерва в области проекции лучевого канала или супинатора на предплечье [179,180].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *для оценки выраженности болевого синдрома целесообразно использование визуальной аналоговой шкалы ВАШ и опросника нейропатической боли DN4 (Приложения Г3, Г4)* [192].

- **Рекомендуется** для выявления чувствительных нарушений получить данные о нарушениях чувствительности и невропатическом болевом синдроме в области задней поверхности плеча, задней поверхности предплечья, заднелатеральной поверхности кисти [180].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.1.4 Жалобы и анамнез при мононевропатии подмышечного нерва

- **Рекомендуется** у пациентов с подозрением на мононевропатию подмышечного нерва для определения объема поражения получить данные о наличии симптомов, связанных с нарушением функции подмышечного нерва, таких как слабость дельтовидной мышцы, нарушения чувствительности по наружной поверхности верхней трети плеча, гипотрофия или атрофия дельтовидной мышцы [7,202].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** у пациентов с подозрением на мононевропатию подмышечного нерва для оценки состояния тонких волокон получить данные о наличии болевого синдрома в области иннервации подмышечного нерва [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *для оценки выраженности болевого синдрома целесообразно использование визуальной аналоговой шкалы ВАШ и опросника нейропатической боли DN4*

(Приложения Г3, Г4) [192].

2.1.5 Жалобы и анамнез при мононевропатии мышечно-кожного нерва

- **Рекомендуется** получить данные о наличии слабости в двуглавой мышце плеча, приводящей к затруднению сгибания в локте и супинации для выявления характера распределения мышечной слабости [90,93,98,203].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** получить данные о наличии нарушений чувствительности в зоне иннервации ЛКНП (наружная поверхность предплечья) для выявления площади распределения сенсорных нарушений [98,203].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.1.6 Жалобы и анамнез при мононевропатии ветвей плечевого сплетения

- **Рекомендуется** для выявления слабости мышц и сенсорных нарушений у взрослых пациентов получить данные об ограничении движений конечности, а также о наличии эпизодов нейропатической боли в области плечевого пояса [183–185].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *для оценки выраженности болевого синдрома целесообразно использование визуальной аналоговой шкалы ВАШ и опросника нейропатической боли DN4 (Приложения Г3, Г4)* [192].

- **Рекомендуется** для выявления возможных причин повреждения нервных стволов у взрослых пациентов обращать внимание на эпизоды подвывихов плеча, указания в анамнезе на интранатальное повреждение плечевого сплетения, производственную или бытовую перегрузку мышц плечевого пояса [183,184].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

2.1.7 Жалобы и анамнез при мононевропатии межрёберных нервов

- **Рекомендуется** для выявления нарушений чувствительности получить данные о наличии острой жгучей или стреляющей боли, парестезии и аллодинии в области грудной клетки или живота, локализующейся по ходу соответствующего дерматома или

имеющей опоясывающий характер [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *для оценки выраженности болевого синдрома целесообразно использование визуальной аналоговой шкалы ВАШ и опросника нейропатической боли DN4 (Приложения Г3, Г4)* [192].

- **Рекомендуется** для выявления поражения кожных покровов в области дерматомов, иннервируемых пораженным межреберным нервом - получить данные о наличии изменений кожи в области грудной клетки или живота (покраснение или сыпь) [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** выявить потенциальные факторы в анамнезе, которые могли быть причинами развития невропатии (перенесенные воспалительные заболевания грудной клетки, сахарный диабет, саркоидоз, высыпания на коже грудной клетки, спины или живота по типу герпетической) [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.1.8 Жалобы и анамнез при мононевропатии седалищного нерва

- **Рекомендуется** обратить внимание на нарушение походки, вызванное слабостью мышц сгибателей и разгибателей стопы. У пациентов с более дистальным поражением седалищного нерва клиника имитирует поражение общего малоберцового нерва в области колена [187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** выявить жалобы на боль жгучего, стреляющего характера (нейропатический болевой синдром) в области иннервации нерва - подошвенной и тыльной сторон стопы, латеральной поверхности голени и оценить его интенсивность по шкале ВАШ (Приложение Г3) и с использованием опросников невропатической боли DN4, LANSS (Приложение Г4, Г5) [124,192,204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** у пациентов с подозрением на синдром грушевидной мышцы

выявить боль в ягодице, усиливающуюся в положении сидя [124,204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.1.9 Жалобы и анамнез при мононевропатии малоберцового нерва (ММН)

- **Рекомендуется** у всех пациентов выявление событий, заболеваний или состояний, которые потенциально могли стать причиной мононевропатии малоберцового нерва [10,130,131].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** у всех пациентов выявить затруднения при разгибании стопы и пальцев, изменение походки с «пришлепыванием» стопы (степпаж) [131,188].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** у всех пациентов выявить онемение, изменения чувствительности или боли в области наружной поверхности голени, тыла стопы и первого межпальцевого промежутка [188]**.**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.1.10 Жалобы и анамнез при мононейропатии большеберцового нерва

- **Рекомендуется** с целью выявления возможного повреждающего фактора - получить данные о наличии хронических подвывихах голеностопного сустава, частых травмах и растяжениях икроножных мышц и ахиллова сухожилия, наличия в анамнезе лимфатического отека нижних конечностей, наличия профессиональных перегрузок области стопы, ношения неудобной обуви, наличия детских травм в области голеностопного сустава [13,145,205].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** для выявления чувствительных нарушений - получить данные о наличии нарушений чувствительности и нейропатического болевого синдрома в области задней поверхности голени и латеральной поверхности стопы, а также подошвы стопы, пальцев и оценить его интенсивность по визуально-аналоговой шкале (ВАШ, Приложение Г3) [13,143,145].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.1.11 Жалобы и анамнез при мононевропатии бедренного нерва

- **Рекомендуется** у всех пациентов обратить внимание на нарушение чувствительности по передней и медиальной поверхностям бедра, голени и стопы, которые могут носить перемежающийся или постоянный характер, уменьшаться при сгибании или наружной ротации бедра и усиливаться при разгибании бедра [14–16,65,149,206].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** у всех пациентов получить данные о наличии нейропатического болевого синдрома в области передней и медиальной поверхности бедра, голени и стопы, а также оценить его интенсивность по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (Приложение Г3) [14,15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *характерна интенсивная стреляющая, жгучая, дергающая боль, которая может быть преходящей и временами высокоинтенсивной. Во многих случаях боль усиливается при физической или длительной статической нагрузке либо охлаждении* [16,65,149,206].

- **Рекомендуется** у всех пациентов получить данные о слабости мышц бедра, приводящим к затруднению сгибания в тазобедренном и коленном суставах, что приводит к нарушению опорной функции ноги при ходьбе, беге, подъеме по лестнице [14–16,65,149,206].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** у всех пациентов выявление в анамнезе любых событий, медицинских проблем, болезней или травм, которые потенциально могли стать причиной поражения бедренного нерва [65,149,206–208].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.1.12 Жалобы и анамнез при мононевропатии наружного кожного нерва бедра

- **Рекомендуется для выявления невропатического болевого синдрома**

получить данные о наличии болей жгучего, стреляющего характера в области переднебоковой поверхности бедра [191].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

●

Комментарий: *для оценки выраженности болевого синдрома целесообразно использование визуальной аналоговой шкалы ВАШ и опросника нейропатической боли DN4 (Приложения Г3, Г4)* [192].

● **Рекомендуется** для выявления чувствительных нарушений получить данные о наличии онемения и парестезий в области переднебоковой поверхности бедра [191].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

○ 2.2 Физикальное обследование

2.2.1 Физикальное обследование при мононейропатии срединного нерва

Синдром запястного канала

● **Рекомендуется** в ходе приема (консультации) врача-невролога с целью объективизации жалоб у пациентов с синдромом запястного канала провести [2,18,20,193,199,209]:

- Оценку кожных покровов кисти: отек пальцев и кисти, трофические изменения кожи и ногтей, синдром Рейно.

- Оценку мышц кисти: наличие/отсутствие атрофий: длинный сгибатель большого пальца (M. flexor pollicis longus), короткая мышца, отводящая большой палец кисти (M. abductor pollicis brevis), мышца, его противопоставляющая (M. opponens pollicis),

- Оценку всех видов чувствительности (болевая, температурная, вибрационная, дискриминационная) в I - III пальцах,

- Оценку мышечной силы (длинный сгибатель большого пальца (M. flexor pollicis longus), короткая мышца, отводящая большой палец кисти (M. abductor pollicis brevis), и мышца, его противопоставляющая (M. opponens pollicis),

- Проводить оппозиционную пробу (пациент соединяет большой палец и мизинец – при выраженной слабости мышцы, отводящей большой палец кисти (M. abductor pollicis brevis на более поздней стадии заболевания) смыкание пальцев затруднено или врачу (исследователю) удается легко разъединить сомкнутые пальцы пациента.

- В возрастной группе до 8 лет рекомендуется обратить внимание на проявления

трофических нарушений и избегание использования кисти в привычных механизмах кистевого хвата и щипкового захвата.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательства — 5).

Комментарий: *в педиатрической практике оценка чувствительности может быть затруднена из-за низкой комплаентности в возрастной группе до 8 лет. Незавершённые процессы миелинизации периферических нервов могут обуславливать невыраженность нейропатического болевого синдрома* [210].

- **Рекомендуется** пациентам с синдромом запястного канала проводить провокационные тесты, позволяющие заподозрить компрессию срединного нерва [2,18,21,26,200].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательства — 5).

Комментарий: *провокационные тесты при синдроме запястного канала приведены в Таблице 1. Провокационные тесты при синдроме запястного канала. Результаты провокационных тестов (Тинеля, Фалена) у детей при СЗК даже с длительной невральной компрессией могут быть отрицательными, что требует обязательного дополнительного инструментального обследования* [177].

Таблица 1. Провокационные тесты при синдроме запястного канала

Название	Действие	Результат
Тест Тинеля	постукивание неврологическим молоточком по запястью (над местом прохождения срединного нерва)	вызывает ощущение покалывания в пальцах или иррадиацию боли (электрический прострел) в пальцы руки (боль может ощущаться также в области постукивания)
Тест Дуркана	сдавление запястья в области прохождения срединного нерва	вызывает онемение и/или боль в I - III, половине IV пальцах руки (как при симптоме Тинеля)

Название	Действие	Результат
Тест Фалена	сгибание (или разгибание) кисти на 90°	приводит к онемению, ощущению покалывания или боли менее чем за 60 секунд*
Проба Гиллета	сдавление плеча пневматической манжеткой	в пальцах возникают боли и онемение**
Тест Голобородько	пациент напротив врача-невролога, рука пациента держится ладонью кверху, большой палец руки врача кладется на возвышение мышц тенара, 2-й палец врача упирается во 2-ю пястную кость пациента, большой палец другой руки врача упирается в возвышение мышц гипотенара, 2-й палец руки врача упирается в 4-ю пястную кость пациента; делается одновременно «разваливающее» движение, натягивающее поперечную связку запястья и кратковременно увеличивающее площадь поперечного сечения запястного канала	на несколько минут наблюдается снижение интенсивности проявлений невропатии срединного нерва

* - у здорового человека также могут развиться подобные ощущения, но не ранее, чем через 1 минуту.

** - в 30 - 50% случаев возможен ложноположительный результат [27].

Синдром круглого пронатора

- **Рекомендуется** с целью провокации симптомов пациентам при синдроме круглого пронатора исследовать тест Тинеля над проксимальным краем круглого пронатора [196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности

доказательства — 4).

- **Рекомендуется** с целью оценки мышечной силы пациентам при синдроме круглого пронатора исследовать силу длинного сгибателя большого пальца и глубокого сгибателя 2 - 3 пальцев, короткой мышцы, отводящей большой палец кисти и мышцы, его противопоставляющей [196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательства — 4).

- **Рекомендуется** с целью провокации симптомов пациентам с синдромом круглого пронатора проводить тест Фалена, который положителен в 50% случаев при данной патологии [196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательства — 4).

- **Рекомендуется** пациентам при синдроме круглого пронатора с целью оценки наличия симптомов и степени их выраженности проводить провокационную пробу с пронацией предплечья и плотно сжатым кулаком при создании сопротивления этому движению (противодействие) [196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательства — 4).

Комментарий: *В случае положительной пробы возникает усиление болевого синдрома.*

Синдром переднего межкостного нерва

- **Рекомендуется** с целью оценки мышечной силы пациентам с синдромом переднего межкостного нерва исследовать силу длинного сгибателя большого пальца и глубокого сгибателя 2 и 3 пальцев, а также пронаторов, а также проводить оппозиционную пробу со смыканием большого и указательного пальцев [163,164].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательства — 4).

Комментарий: *при синдроме переднего межкостного нерва нарушения чувствительности отсутствуют* [163,164].

Проксимальная компрессия срединного нерва под связкой Струзерса

- **Рекомендуется** с целью оценки мышечной силы определять силу мышц, иннервируемых срединным и передним межкостным нервами на уровне предплечья и

кисти, выраженную слабость пронаторов (круглого и малого), гипестезию латеральной поверхности предплечья и кисти [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5).

- **Рекомендуется** с целью выявления компрессии плечевой артерии определять пульсацию на лучевой артерии. При механической компрессии плечевой артерии возможно снижение пульсации лучевой артерии [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательства - 5).

2.2.2 Физикальное обследование при мононевропатии локтевого нерва

- **Рекомендуется** в ходе приема (консультации) врача-невролога оценить наличие чувствительных расстройств в верхних и нижних конечностях и оценить нарушение чувствительности в зоне иннервации локтевого нерва на кисти (зона гипотенара, 5 пальца и медиальной поверхности 4 пальца) [4–6,201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *наличие слабости и атрофий в ульнарной группе мышц при отсутствии изменений чувствительности не вполне характерно для невропатии локтевого нерва и требует исключения других заболеваний, например, болезни двигательного нейрона или болезни Хираямы. Если чувствительность нарушена на 4 - 5 пальцах, но сохранна в зоне гипотенара, то возможное место компрессии – канал Гийона, нужно провести тест на исследование короткой ладонной мышцы.*

- **Рекомендуется** оценить наличие чувствительных расстройств по медиальному краю предплечья [4–6,201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *наличие расстройств на предплечье исключает поражение локтевого нерва на уровне локтя и на уровне канала Гийона и указывает на более высокий уровень поражения (кожа предплечья иннервируется медиальным кожным нервом предплечья, который отходит от медиального пучка плечевого сплетения).*

- **Рекомендуется** оценить наличие гипотрофии (атрофии) в зоне иннервации локтевого нерва на кисти, в первую очередь это 1 межкостная мышца, мышцы гипотенара (мышца, отводящая мизинец кисти), а также симптома «когтистой лапы» [4–6,174,175,201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *при 1 (легкой) и 2 (средней) степени тяжести невропатии локтевого нерва мышечные атрофии отсутствуют. При поражении поверхностной ветви локтевого нерва на уровне канала Гийона атрофии отсутствуют.*

- **Рекомендуется** оценить наличие гипотрофии (атрофии) в зоне иннервации срединного нерва на кисти (мышцы тенара) [4–6,174,175,201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *наличие атрофий в мышце тенара может предполагать более высокий уровень поражения (например, уровень плечевого сплетения, корешков или сегментов спинного мозга на уровне C_8 - Th_1) либо сочетанное поражение срединного и локтевого нервов.*

- **Рекомендуется** с целью оценки уровня поражения у взрослых пациентов с онемением 4-5 пальцев кисти оценить симптом Тинеля на уровне кубитального канала и канала Гийона. На уровне локтя симптом Тинеля выявляется с помощью перкуссии локтевого нерва неврологическим молотком в позади надмыщелковой борозде, дистальнее локтевого отростка в кубитальном канале, а также на уровне канала Гийона [211].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется** для выявления слабости 1-й межкостной мышцы оценить симптом Фромана [4–6,201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *наблюдается при средней и тяжелой степени тяжести.*

- **Рекомендуется** пальпировать локтевой нерв у взрослых пациентов на уровне локтя для оценки его утолщения и болезненности [211].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется** для выявления слабости в мышцах, иннервируемых локтевым нервом – исследовать мышечную силу в 1-й межкостной, остальных межкостных мышцах и мышце, отводящей мизинец с оценкой по шкале двигательных нарушений MRC (Приложение Г2) [4–6,201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности

доказательств — 5).

Комментарий: *для легкой степени тяжести невропатии локтевого нерва не характерно наличие мышечной слабости. Для невропатии локтевого нерва характерна слабость мышц, иннервируемых локтевым нервом (1-я межкостная мышца и остальные межкостные мышцы, мышца, отводящая мизинец) при сохранности силы в остальных группах мышц.*

- **Рекомендуется** при подозрении на уровень поражения в канале Гийона для оценки функции поверхностной кожной ветви локтевого нерва оценить функцию короткой ладонной мышцы (тест на сморщивание кожи гипотенара) [4–6,201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

2.2.3 Физикальное обследование при мононевропатии лучевого нерва

- **Рекомендуется** в ходе приема (консультации) врача-невролога с целью объективизации трофических изменений и мышечной силы в мышцах, иннервируемых лучевым нервом – определить объем и исследовать силу в трехглавой мышце плеча, плечелучевой мышце, супинаторе, коротком и длинном лучевом разгибателях кисти, разгибателе пальцев, локтевом разгибателе кисти, длинной мышце, отводящей большой палец кисти, коротком и длинном разгибателе большого пальца кисти, разгибателе указательного пальца кисти [179,180].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств –5).

- **Рекомендуется** для определения чувствительных нарушений в зоне иннервации лучевого нерва - определение поверхностной и болевой чувствительности в области задней поверхности плеча, задней поверхности предплечья, заднелатеральной поверхности кисти [179,180].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.2.4 Физикальное обследование при мононевропатии подмышечного нерва

- **Рекомендуется** в ходе приема (консультации) врача-невролога у пациентов с подозрением на мононевропатию подмышечного нерва для определения объема поражения обратить внимание на наличие атрофии и гипотрофии дельтовидной мышцы [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности

доказательств – 5).

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с подозрением на мононевропатию подмышечного нерва для выявления характера распределения мышечной слабости оценить мышечную силу по шкале двигательных нарушений MRC (Приложение Г2) дельтовидных мышц в положении внутренней ротации плеча (отведение, сгибание и разгибание плеча в горизонтальной плоскости) [212].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *компенсаторное отведение руки в плечевом суставе при поражении подмышечного нерва может обеспечиваться сокращением надостной мышцы, двуглавой мышцы плеча, большой грудной мышцы. Однако при отведении в положении внутренней ротации эти компенсаторные механизмы не работают, поэтому отчетливо обнаруживается дисфункция дельтовидной мышцы.*

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на мононевропатию подмышечного нерва для определения характера поражения исследовать болевую, температурную, тактильную и дискриминационную чувствительность в зоне иннервации подмышечных нервов [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** при наличии болевого синдрома оценивать выраженность боли с помощью визуально аналоговой шкалы (ВАШ) боли и опросника нейропатической боли DN4 (Приложения Г3, Г4) [192].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.2.5 Физикальное обследование при мононевропатии мышечно-кожного нерва

- **Рекомендуется** при приеме (консультации) врача-невролога определить наличие гипотрофии или атрофии двуглавой мышцы плеча с целью выявления объема трофических изменений [198,205].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** исследовать мышечную силу двуглавой мышцы плеча и провести оценку по шкале двигательных нарушений MRC (Приложение Г2) для выявления характера распределения мышечной слабости [93,98,203].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** исследовать сгибательно-локтевые сухожильные рефлексы с двуглавой мышцы плеча с целью определения их наличия или выпадения [93,98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** исследовать болевую, температурную, тактильную и дискриминационную чувствительность в зоне иннервации латерального кожного нерва предплечья (наружная поверхность предплечья) с целью определения характера чувствительных нарушений [93,98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** проведение теста Тинеля у взрослых пациентов – перкуссия в области предполагаемого места компрессии (например, в проекции клювовидно-плечевой мышцы) вызывает появление парестезии в зоне иннервации нерва [203].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

2.2.6 Физикальное обследование при мононевропатии ветвей плечевого сплетения

- **Рекомендуется** в ходе приема (осмотра, консультации) врача-невролога для выявления слабости в мышцах, иннервируемых конечными ветвями плечевого сплетения - исследовать мышечную силу передней зубчатой мышцы, ромбовидных мышц, надостной и подостной мышцы [100,183].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: *сила передней зубчатой мышцы определяется посредством выполнения теста отжимания от стены. Тест считается положительным при отхождении от грудной клетки медиального края лопатки. Также используется тест на отведение плеча – оценка отведения плеча в плоскости лопатки под углом 120 - 130 градусов (т.е. вращение лопатки вверх). Тест считается положительным при невозможности сопротивления силе исследователя. При исследовании силы ромбовидных мышц пациент лежит на животе, рука вдоль тела в положении внутренней ротации. Тест считается положительным, когда при подъеме руки и плеча возникает отведение*

медиального края лопатки от грудной клетки. Тест сведения лопаток – пациент сидит, руки в положении внутренней ротации в плечевых суставах. Тест считается положительным при отведении медиального края лопатки от грудной клетки во время теста. Большую ромбовидную мышцу тестируют одновременно с малой.

Оценка функции надостной мышцы проводится при подъеме руки выше горизонтальной линии. Тест считается положительным при невозможности удержания вытянутой руки, поднятой выше 90 градусов в условиях давления исследователем на проксимальный отдел плеча. Тест падающей руки – исследователь пассивно отводит разогнутую руку приблизительно на 120 градусов. Далее пациент удерживает самостоятельно руку в таком положении, а затем медленно опускает вниз. Тест считается положительным при невозможности удержания руки в таком положении и резком ее падении.

2.2.7 Физикальное обследование при мононевропатии межрёберных нервов

- **Рекомендуется** в ходе приема (консультации) врача-невролога для объективизации чувствительных нарушений – оценить тактильную, болевую и температурную чувствительность в области иннервации межреберных нервов [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** с целью выявления гиперемии, герпетической сыпи или рубцовых изменений в области дерматомов, иннервируемых пораженным межреберным нервом - оценить состояние кожных покровов в области грудной клетки и живота [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** провести тест Карнетта – в положении лежа на спине сгибание головы или поднятие прямых ног приводит к усилению болей в брюшной стенке [213]**.**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *тест Карнетта часто положительный при поражении нижних межреберных нервов (T_7 — T_{11}).*

2.2.8 Физикальное обследование при мононевропатии седалищного нерва

- **Рекомендуется** в ходе приема (осмотра, консультации) врача-невролога всем

пациентам для определения слабости в мышцах, иннервируемых седалищным нервом - исследование силы мышц тыльного и подошвенного сгибания стопы, сгибания бедра с использованием шкалы MRC [187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** для определения характера чувствительных нарушений исследование болевой, температурной, тактильной и глубокой чувствительности на нижних конечностях [187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** для определения снижения или отсутствия сухожильных рефлексов - исследование ахилловых рефлексов [187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** с целью диагностической провокации болевого синдрома у пациентов с синдромом грушевидной мышцы определить болезненность при пальпации в области большой седалищной вырезки, а также провести маневры, вызывающие пассивное растяжение или напряжение грушевидной мышцы [124,204].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

2.2.9 Физикальное обследование при мононевропатии малоберцового нерва (ММН)

- **Рекомендуется** в ходе приема (осмотра, консультации) врача-невролога для выявления распределения мышечной слабости - оценить силу мышц, разгибающих стопу и пальцы стопы [131,188].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** для выявления чувствительных нарушений - определить болевую, температурную, тактильную и дискриминационную чувствительность в области иннервации малоберцового нерва на голени и стопе [188].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** для выявления места поражения нерва - определить симптом

Тинеля при перкуссии в области головки малоберцовой кости [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.2.10 Физикальное обследование при мононейропатии большеберцового нерва

- **Рекомендуется** в ходе приема (осмотра, консультации) врача-невролога для объективизации слабости мышц, иннервируемых большеберцовым нервом - определить мышечную силу икроножной и камбаловидной мышцы, мышцы отводящей большой палец стопы, короткой и длинной головки двуглавой мышцы бедра, задней большеберцовой мышцы (внутренняя ротация стопы), передней большеберцовой мышцы, длинной малоберцовой мышцы [13,143,145].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** для объективизации чувствительных нарушений в зоне иннервации большеберцового нерва - исследование тактильной, температурной, болевой и вибрационной чувствительности по латеральной поверхности стопы и голени, по задней поверхности голени, по подошвенной части стопы [13,143,145].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** для диагностической провокации болевого синдрома, характерного для компрессии нерва - провести пальцевое давление и постукивание в проекции тарзального канала в покое и при пассивном разгибании стопы в голеностопном суставе. Тест считается положительным при появлении болезненных парестезий по медиальному краю стопы [13,143,145].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** провести тест щелчка Малдера (появление ощущение щелчка при сжатии стопы в боковом направлении). Чувствительность теста составляет – 62% и присутствует в основном при невроме большого размера [13,143,145].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** для диагностической провокации чувствительных нарушений, характерных для компрессии нерва - провести пальцевое давление в межпальцевом промежутке между III - IV и II - III пальцами. В случае появления

болезненных парестезий в пальцах стопы или ощущения прострелов тест считается положительным [13,143,145].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

2.2.11 Физикальное обследование при мононевропатии бедренного нерва

- **Рекомендуется** в ходе приема (консультации) врача-невролога всем пациентам провести оценку кожных покровов области передней и медиальной поверхности бедра, голени с целью выявления вазомоторно-трофических расстройств в области иннервации бедренного нерва [14–16,190].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** всем пациентам оценка окружности бедра и выявление ее уменьшения за счет гипотрофии четырехглавой и портняжной мышц [14–16,190].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** всем пациентам оценка силы пояснично-подвздошной, гребенчатой, портняжной и четырехглавой мышцы бедра по шкале MRC с целью выявления парезов (Приложение Г2) [14–16,190].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** всем пациентам для выявления чувствительных нарушений - оценка болевой, температурной, вибрационной и дискриминационной видов чувствительности в области передней и медиальной поверхности бедра, голени [14–16,190].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** у всех пациентов выявлять положительные симптомы натяжения – Вассермана (появление болевого синдрома по передней поверхности бедра и в паху при разгибании ноги в тазобедренном суставе у пациента, лежащего на животе или если попросить стоящего пациента разогнуться) и Мацкевича (боль в паховой области, иррадиирующая на переднюю поверхность бедра при максимальном сгибании голени у лежащего на животе пациента) с целью выявления реактивной боли при натяжении пораженного нерва [14,149,207].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности

доказательств – 5).

- **Рекомендуется** у всех пациентов проводить провокационный тест Тинеля (при перкуссии в зоне повреждения над проекцией нерва появляются боли и/или парестезии в области иннервации нерва, дистальнее места перкуссии) с целью выявления реактивных симптомов со стороны пораженного нерва [14,149,207].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** у всех пациентов оценивать коленные сухожильные рефлексы с целью выявления снижения или отсутствия рефлекса на стороне поражения [14–16,190].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.2.12 Физикальное обследование при мононевропатии наружного кожного нерва бедра

- **Рекомендуется** при приеме (осмотра, консультации) врача-невролога для объективизации чувствительных нарушений исследовать болевую, температурную и дискриминационную чувствительность в области переднебоковой поверхности бедра [17,191].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

○ 2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1 Лабораторные диагностические исследования при мононейропатии срединного нерва

Специфические методы лабораторной диагностики отсутствуют.

2.3.2 Лабораторные диагностические исследования при мононевропатии локтевого нерва

Специфические методы лабораторной диагностики отсутствуют.

2.3.3 Лабораторные диагностические исследования при мононевропатии лучевого нерва

Специфические методы лабораторной диагностики отсутствуют.

2.3.4 Лабораторные диагностические исследования при мононевропатии подмышечного нерва

Специфические методы лабораторной диагностики отсутствуют.

2.3.5 Лабораторные диагностические исследования при мононевропатии мышечно-кожного нерва

Специфические методы лабораторной диагностики отсутствуют.

2.3.6 Лабораторные диагностические исследования при мононевропатии ветвей плечевого сплетения

Специфические методы лабораторной диагностики отсутствуют.

2.3.7 Лабораторные диагностические исследования при мононевропатии межрёберных нервов

Специфические методы лабораторной диагностики отсутствуют.

Объем исследований вариативен и зависит от предполагаемого этиологического фактора.

2.3.8 Лабораторные диагностические исследования при мононевропатии седалищного нерва

Специфические методы лабораторной диагностики отсутствуют.

2.3.9 Лабораторные диагностические исследования при мононевропатии малоберцового нерва (НМН)

Специфические методы лабораторной диагностики отсутствуют.

2.3.10 Лабораторные диагностические исследования при мононейропатии большеберцового нерва

Специфические методы лабораторной диагностики отсутствуют.

2.3.11 Лабораторные диагностические исследования при мононевропатии бедренного нерва

Специфические методы лабораторной диагностики отсутствуют.

2.3.12 Лабораторные диагностические исследования при мононевропатии наружного кожного нерва бедра

Специфические методы лабораторной диагностики отсутствуют.

○ 2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.4.1 Инструментальные диагностические исследования при мононейропатии срединного нерва

• **Рекомендуется** с целью оценки степени выраженности поражения моторных и сенсорных волокон срединного нерва проведение электронейромиографии стимуляционной (электронейромиография стимуляционная одного нерва) [25,162,196,214–216].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *электронейромиография является «Золотым стандартом» инструментальной диагностики при поражении нерва. Позволяет объективизировать топический диагноз, а также оценить остроту и степень выраженности невраль ного поражения* [18,19,27,209,217]. *В педиатрических случаях СЗК электрофизиологические изменения могут выявляться билатерально, даже если клинически имеет место односторонний характер поражения* [177,218].

• **Рекомендуется** с целью оценки степени выраженности денервационно-ренервационного процесса проведение электромиографии игольчатой (Электромиография игольчатая (одна мышца)) с исследованием короткого абдуктора большого пальца кисти, длинного сгибателя большого пальца кисти, сгибателей 2 и 3 пальцев, лучевого сгибателя запястья и круглого пронатора (Электромиография игольчатая (одна мышца)) [26,163,219].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *Круглый пронатор изменен крайне редко, вследствие компрессии нерва дистальнее уровня его иннервации. В 10% случаев электрофизиологические тесты при синдроме круглого пронатора мало информативны* [220,221].

• **Рекомендуется** с целью визуализации ствола нерва и оценки степени выраженности его изменений проведение ультразвукового исследования срединного нерва (Ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область)) [222–225].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *УЗИ срединного нерва (ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область)) позволяет визуализировать нерв и окружающие структуры, что помогает выявить причины компрессии, диагностировать фасцикулярнцю констрикцию нерва на плече при синдроме переднего межкостного нерва* [3,32]*, а также провести дифференциальный диагноз с новообразованиями нерва или окружающих тканей.*

В педиатрической практике синдром запястного канала встречается редко. Учитывая возможность развития синдрома запястного канала у детей вследствие новообразований, целесообразно проведение УЗИ нерва (ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область)) во всех случаях синдрома запястного канала у детей. У детей с мукополисахаридозами УЗИ (ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область)) в скрининге синдрома запястного канала может быть чувствительнее стимуляционной электромиографии (электромиография стимуляционная срединного нерва) [29].

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с целью визуализации анатомических структур проведение МРТ лучезапястного сустава (магнитно-резонансная томография суставов (один сустав)) с визуализацией срединного нерва в области запястного канала, а также предплечья с визуализацией переднего межкостного нерва и иннервируемых им мышц предплечья [18,225,226].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *МРТ (магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) лучезапястного сустава обычно применяют для определения места компрессии нерва после неудачных оперативных вмешательств на запястном канале и как метод дифференциальной диагностики в случаях с сомнительными симптомами, а также для диагностики объемных образований кисти. Исследование оценивается в режимах Т1 Т2, толщина среза 2.5 мм. Исследуется площадь поперечного сечения срединного нерва в 2 точках: проксимальнее входа в карпальный канал и дистальнее выхода из него. Чувствительность МРТ методики для диагностики СЗК 100% и специфичность 94%. При синдроме переднего межкостного нерва МРТ в режиме Т2 позволяет идентифицировать его поражение на плече* [3,32,227]*, что сопровождается изменением интенсивности сигнала от миотомов, иннервируемых и другими порциями срединного нерва* [197,228,229].

- **Рекомендуется** проведение рентгенографии плечевой кости в случае подозрения на компрессию срединного нерва связкой Струзерса – с целью верификации костной «шпоры» [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств - 5).

2.4.2 Инструментальные диагностические исследования при мононевропатии локтевого нерва

«Золотым стандартом» диагностики невропатии локтевого нерва является электромиографическое исследование проводящей функции моторных и сенсорных волокон локтевого нерва (электронейромиография стимуляционная локтевого нерва. электромиография стимуляционная срединного нерва). В качестве нейровизуализации используются УЗИ локтевого нерва (Ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область)) и МРТ локтевого сустава и локтевого нерва (Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав), Магнитно-резонансная томография мягких тканей с контрастированием).

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на невропатию локтевого нерва с целью выявления аксональных и демиелинизирующих нарушений по локтевому нерву, а также с целью оценки уровня поражения (канал Гийона, предплечье, уровень локтя или уровень плеча) и степени поражения - электромиографическое исследование проводящей функции моторных волокон локтевого нерва с мышцы, отводящей мизинец, срединного нерва с мышцы, отводящей большой палец кисти, сенсорных волокон локтевого и срединного нервов (электромиография стимуляционная локтевого нерва, электромиография стимуляционная срединного нерва) [230–234].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *Электромиографическим критерием диагностики кубитального туннельного синдрома является снижение скорости проведения ниже 50 м/с на уровне локтя и/или градиент скорости больше 10 м/с между предплечьем и уровнем локтя. При тяжелом течении может наблюдаться блок проведения на уровне локтя, а также при длительно текущем тяжелом течении кубитального туннельного синдрома наблюдается прогредиентное снижение амплитуды М-ответа локтевого нерва при стимуляции в дистальной точке (что является плохим прогностическим фактором для консервативного лечения). Исследование должно быть выполнено на теплой конечности (температура*

кожи не менее 32 градусов), рука должна находиться в положении флексии в локтевом суставе (70 - 90 градусов). Для поражения на уровне канала Гийона при поражении глубокой ветви характерно увеличение дистальной латентности М-ответа локтевого нерва, при поражении поверхностной ветви – снижение скорости проведения по сенсорным волокнам на уровне кисти.

- **Рекомендуется** у взрослых пациентов при отсутствии убедительных данных при стандартном электромиографическом исследовании (электромиография стимуляционная локтевого нерва) провести следующие тесты: регистрация локтевого нерва с 1 межкостной мышцы, инчинг в области кубитального канала или канала Гийона [230,231], провести сравнительные методики сенсорных ответов срединного и локтевого нервов на уровне локтя [234], сравнение сенсорных ответов с медиального кожного нерва предплечья с двух сторон (позволяет подтвердить высокое поражение на уровне медиального пучка и выше) [234].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

- **Рекомендуется** проведение электромиографии игольчатой (электромиография игольчатая (одна мышца)) в мышцах ульнарной группы, мышце тенара (иннервируется теми же сегментами и корешками C_8 - Th_1, но срединным нервом), при необходимости объем исследования может быть расширен для исключения других заболеваний, имитирующих кубитальный туннельный синдром [235].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *электромиография игольчатая позволяет выявить острый или хронический денервационно-реиннерационный процесс, указывающий на аксональное поражение. При необходимости, помимо 1 межкостной мышцы, мышцы, отводящей мизинец, и мышцы тенара исследуются параспинальные мышцы на уровне C_8 - Th_1, а также мышцы, относящиеся к среднему и верхнему стволам плечевого сплетения. Игольчатая ЭМГ позволяет провести дифференциальную диагностику с такими заболеваниями как болезнь двигательного нейрона, плексопатия, поражениями спинного мозга и корешков на уровне C_8 - Th_1, болезнью Хираямы, дистальными формами спинальной амиотрофии, дистальными миопатиями.*

- **Рекомендуется** при подозрении на поражение на уровне канала Гийона исследовать дорсальный локтевой кожный нерв (его поражение исключает поражение на уровне канала Гийона и указывает на более высокое поражение) [235].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** при подозрении на поражение на уровне канала Гийона провести игольчатую ЭМГ в m. flexor capri ulnaris (ее поражение исключает поражение на уровне канала Гийона и указывает на более высокое поражение) [235].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** ультразвуковое исследование нервов (ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область)) с определением площади поперечного сечения на уровне кубитального канала и на уровне канала Гийона (Ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область)) [236–239].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *методы УЗИ позволяют оценить структуру периферических нервов и изменение стандартных характеристик в зависимости от зоны предполагаемой компрессии. Для кубитального туннельного синдрома характерно увеличение площади поперечного сечения нерва больше 10 мм*^{2}.

- **Рекомендуется** при недостаточной информативности УЗИ- проведение МРТ локтевого сустава (магнитно-резонансная томография суставов (один сустав)) и МРТ локтевого нерва (магнитно-резонансная томография мягких тканей с контрастированием). [240–243].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: *при невропатии на уровне локтя на МРТ можно увидеть утолщение нерва и повышенную интенсивность сигнала на Т2-взвешенных или коротких последовательностях восстановления инверсии Т1 (STIR).*

2.4.3 Инструментальные диагностические исследования при мононевропатии лучевого нерва

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на мононевропатию лучевого нерва для выявления аксональных и демиелинизирующих нарушений лучевого нерва - проведение стимуляционной электромиографии моторных и сенсорных волокон лучевого нерва (электромиография стимуляционная лучевого нерва) с определением латентности и

амплитуды моторного и сенсорного ответа, а также скорости проведения [55,181,244,245].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на мононевропатию лучевого нерва для определения выраженности процесса денервации и реиннервационных изменений в мышцах, иннервируемых лучевым нервом - проведение электромиографии игольчатой (электромиография игольчатая (одна мышца)) с исследованием трехглавой мышцы плеча, плечелучевой мышцы, мышцы длинного лучевого разгибателя кисти, мышцы общего разгибателя пальцев кисти с регистрацией спонтанной активности, рекрутирования ПДЕ и параметров ПДЕ [55,245].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на мононевропатию лучевого нерва для определения характера и локализации морфологических изменений лучевого нерва проведение ультразвукового исследования лучевого нерва (ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область)) [246–249].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

2.4.4 Инструментальные диагностические исследования при мононевропатии подмышечного нерва

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на невропатию подмышечного нерва для выявления денервационно-реиннервационных изменений проведение игольчатой электромиографии (электромиография игольчатая (одна мышца)) с исследованием дельтовидной мышцы (все три головки), малой грудной мышцы, над- и подостной мышц, двуглавой мышцы плеча для исключения радикулопатии C_5, C_6, поражения верхнего ствола плечевого сплетения [250,251].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *игольчатая электромиография проводится через 3 - 4 недели от начала появления симптомов. Именно через этот промежуток времени развиваются максимальные изменения, а именно денервационная спонтанная активность.*

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на невропатию подмышечного нерва для выявления аксональных и демиелинизирующих нарушений - проведение

исследования (электронейромиография стимуляционная одного нерва) подмышечного нерва [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *стандартная методика электромиографии стимуляционной выявляет увеличение терминальной латентности и снижение/отсутствие амплитуды вызванных моторных ответов при тестировании подмышечного нерва в сравнении со здоровой стороной.*

- **Рекомендуется** у взрослых пациентов с подозрением на невропатию подмышечного нерва для определения локализации и возможной причины повреждения - проведение магнитно-резонансной томографии мягких тканей в местах предполагаемой компрессии подмышечного нерва [82,252].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *МРТ является методом для визуализации поражения подмышечного нерва в том числе и у пациентов с синдромом четырехстороннего отверстия. В режимах Т2 и STIR выявляется усиление МР-сигнала от нервного ствола, увеличение размера, деформация подмышечного нерва.*

- **Рекомендуется** для определения локализации и возможной причины повреждения у взрослых пациентов с подозрением на нейропатию подмышечного нерва проведение исследования ультразвукового исследования подмышечного нерва (Ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область)) [183,184].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *методы УЗИ позволяют оценить структуру подмышечного нерва и изменение стандартных характеристик в зоне поражения нерва.*

2.4.5 Инструментальные диагностические исследования при мононевропатии мышечно-кожного нерва

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с подозрением на нейропатию мышечно-кожного нерва проведение стимуляционной электронейромиографии (электронейромиография стимуляционная одного нерва) моторных волокон мышечно-кожного нерва и сенсорных волокон латерального кожного нерва предплечья у взрослых

пациентов с целью выявления электрографических признаков нарушения сенсорного и моторного проведения [97,203,253].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с подозрением на нейропатию мышечно-кожного нерва проведение игольчатой электромиографии (электромиография игольчатая (одна мышца)) с исследованием двуглавой мышцы и плечевой мышцы у взрослых пациентов с целью выявления признаков денервационно-реиннервационного процесса [93,96,253,254].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на нейропатию мышечно-кожного нерва с целью определения характера и локализации поражения проведение УЗИ мышечно-кожного нерва (Ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область)) [76,96,255].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *ультразвуковое исследование позволяет визуализировать мышечно-кожный нерв и окружающие его структуры, что помогает подтвердить уровень и выявить причину компрессии нервного ствола, а также провести дифференциальную диагностику с другими нозологиями у пациентов с клиническими и электрофизиологическими проявлениями невропатии мышечно-кожного нерва. При повреждении латерального кожного нерва предплечья обычно увеличивается площадь его поперечного сечения, эхогенность может увеличиваться из-за кровоизлияния внутри нерва. Динамическое обследование (во время супинации/пронации предплечья) также может способствовать выявлению патологических изменений в области дистального сухожилиям бицепса* [256].

2.4.6 Инструментальные диагностические исследования при мононевропатии ветвей плечевого сплетения

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с подозрением на нейропатию ветвей плечевого сплетения для выявления денервационно-реиннервационных изменений проведение игольчатой электромиографии (электромиография игольчатая (одна мышца)) с исследованием надостной и подостной мышц ЭМГ [205].

Уровень доказательности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий: *в случае необходимости исключения поражения стволов плечевого сплетения, электронейромиография игольчатая может быть не ограничена оценкой надостной и подостной мышц. При этом возможно включение в алгоритм исследования дельтовидной, передней зубчатой, ромбовидной мышц. В случае, если денервационные изменения затрагивают только подостную мышцу, то необходимо исключить вовлечение надлопаточного нерва в вырезке лопатки. Изолированное вовлечение передней зубчатой мышцы – исключить вовлечение длинного грудного нерва. Вовлечение ромбовидных мышц – поражение заднего нерва лопатки. В случае денервационных изменений в мышцах, иннервируемых длинными ветвями плечевого сплетения закономерно предположить вовлечение плечевого сплетения.*

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с подозрением на нейропатию ветвей плечевого сплетения для определения локализации повреждения - проведение МРТ нерва в местах предполагаемой компрессии нерва (магнитно-резонансная томография мягких тканей) [257,258].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *МРТ информативна в определении возможных причин компрессии – киста спиногленоидной вырезки, доброкачественные новообразования в области верхнего средостения, злокачественные новообразования легких и метастатическое поражение.*

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на нейропатию ветвей плечевого сплетения для выявления локализации повреждения нервных стволов - проведение УЗИ длинного грудного нерва, заднего нерва лопатки и надлопаточного нерва [259].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *методы УЗИ позволяют оценить структуру периферических нервов и изменение стандартных характеристик в зависимости от зоны предполагаемой компрессии. Метод позволяет верифицировать место отхождения надлопаточного нерва и заднего нерва лопатки от верхнего ствола плечевого сплетения в надключичном отделе, также позволяет верифицировать структуру и самого плечевого сплетения.*

2.4.7 Инструментальные диагностические исследования при мононевропатии межрёберных нервов

• **Рекомендуется** пациентам с подозрением на невропатию межреберных нервов проведение по показаниям рентгенографии либо компьютерной томографии с целью исключения повреждения рёбер (переломы, дополнительные рёбра) [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

2.4.8 Инструментальные диагностические исследования при мононевропатии седалищного нерва

• **Рекомендуется** пациентам с подозрением на невропатию седалищного нерва для выявления аксональных и демиелинизирующих нарушений - проведении электромиографии стимуляционной (электромиография стимуляционная одного нерва) с исследованием моторных волокон малоберцового и большеберцового нервов [187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий*: стандартная методика электромиографии стимуляционной выявляет снижение/отсутствие вызванных моторных ответов при тестировании малоберцового и большеберцового нервов с нормальными параметрами проведения по нервам, а также снижение/отсутствие сенсорных ответов при тестировании икроножного и поверхностного малоберцового нерва – в сравнении со здоровой стороной. Н-рефлекс может быть нормальным, если повреждена преимущественного малоберцовая порция седалищного нерва и не может подтвердить диагноз. Увеличение минимальной латентности F-волн при тестировании малоберцового и большеберцового нерва отмечается у 85% и 57% соответственно.*

● **Рекомендуется** пациентам с подозрением на невропатию седалищного нерва проведение игольчатой электромиографии (электромиография игольчатая (одна мышца)) с исследованием мышцы короткого разгибателя пальцев, передней большеберцовой, задней большеберцовой, икроножной мышцы, короткой и длинной головки двуглавой мышцы бедра, полусухожильной и полумембранозной мышц с целью выявления денервационно-реиннервационных изменений [187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *ЭМГ игольчатая проводится через 3 - 4 недели от начала появления симптомов. Именно через этот промежуток времени развиваются максимальные изменения - денервационная спонтанная активность в виде ПОВ и ПФ. В мышцах,*

иннервируемы малоберцовой порцией седалищного нерва изменения наблюдается в 94 - 100% случаев, в большеберцовой порции в 74 - 84% случаев. Для исключения радикулопатии L_5, S_1 и плексопатии целесообразно включать в исследование среднюю ягодичную мышцу или мышцу, напрягающую широкую фасцию (верхний ягодичный нерв) и большую ягодичную мышцу (нижний ягодичный нерв), параспинальные мышцы [187].

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на невропатию седалищного нерва проведение МРТ визуализации (магнитно-резонансная томография мягких тканей) седалищного нерва в том числе и у пациентов с синдромом грушевидной мышцы [124,187,260].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий*: на Т2 и STIR изображении выявляется усиление МР-сигнала от нервного ствола, увеличение размера, деформация седалищного нерва. У пациентов с синдромом грушевидной мышцы возможно обнаружение аномалий развитий, предрасполагающих к развитию синдрома. При необходимости используется контрастное усиление гадолинием* [124,187,260].

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с подозрением на невропатию седалищного нерва проведение ультразвукового исследования седалищного нерва (ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область))
- для диагностики причин невропатии [111,261].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *ультразвуковое исследование имеет ограничения при визуализации нерва в области таза. При локализации патологического процесса в области бедра УЗИ седалищного нерва (ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область)) может быть полезно для обнаружения объемных образований (шванномы, нейрофибромы, интраневральные периневрином, липомы).*

2.4.9 Инструментальные диагностические исследования при мононевропатии малоберцового нерва (ММН)

- **Рекомендуется** при подозрении на мононевропатию малоберцового нерва для выявления аксональных и демиелинизирующих нарушений - проведение стимуляционной электромиографии (электромиография стимуляционная одного нерва) с исследованием моторных волокон малоберцового нерва и сенсорных волокон

поверхностной ветви малоберцового нерва [10,189].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется** взрослым пациентам при подозрении на мононевропатию малоберцового нерва проведение УЗИ малоберцового нерва и окружающих тканей (ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область) [262].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *Ультразвуковое исследование показано для исключения мягкотканных изменений или образований, оказывающих компрессионное воздействие на нерв.*

- **Рекомендуется** пациентам при подозрении на мононевропатию малоберцового нерва проведение МРТ (магнитно-резонансная томография мягких тканей) малоберцового нерва и окружающих мягких тканей [263].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *МР-исследование (магнитно-резонансная томография мягких тканей) малоберцового нерва и/или бедра показана для исключения мягкотканных изменений или интра- и экстраневральных образований, оказывающих компрессионное воздействие на нерв.*

2.4.10 Инструментальные диагностические исследования при мононевропатии большеберцового нерва

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на мононевропатию большеберцового нерва для выявления аксональных и демиелинизирующих нарушений - проведение электромиографии стимуляционной большеберцового нерва с оценкой амплитуды моторного ответа и скорости проведения возбуждения [264].

Уровень доказательности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на мононевропатию большеберцового нерва для определения локализации и возможной причины компрессии - проведение МРТ (магнитно-резонансная томография мягких тканей) большеберцового нерва в местах предполагаемой компрессии нерва [263].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности

доказательств – 5).

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на мононевропатию большеберцового нерва для определения возможной локализации повреждения - проведение УЗИ (ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область)) большеберцового нерва [265,266].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *методы УЗИ позволяют оценить структуру периферических нервов и изменение стандартных характеристик в зависимости от зоны предполагаемой компрессии.*

2.4.11 Инструментальные диагностические исследования при мононевропатии бедренного нерва

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на мононевропатию бедренного нерва проведение электромиографии стимуляционной (электромиография стимуляционная одного нерва) с исследованием моторных волокон бедренного нерва и сенсорных волокон подкожного нерва, а также игольчатой электромиографии (электромиография игольчатая (одна мышца)) с исследованием пояснично-подвздошной мышцы, четырехглавой мышцы бедра, длинной приводящей мышцы и параспинальных мышц на уровнях L_2 — L_4 [235,267–269].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *электромиографическое исследование может быть полезным для определения локализации поражения проксимальнее или дистальнее паховой связки и для исключения других процессов, которые могут проявляться слабостью проксимального отдела бедра, особенно высокой поясничной плексопатии или радикулопатии. Следует проводить сравнение с непораженной противоположной стороной.*

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на мононевропатию бедренного нерва проведение УЗИ (ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область)) бедренного нерва с оценкой эхографических изменений нерва и параметров иннервируемых мышц [270–272].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *УЗИ позволяет визуализировать бедренный нерв и окружающие*

структуры, что помогает выявить причины компрессии нервного ствола, позволяет выявлять объемные новообразования (шванномы, невриномы), вызывающие повреждение нерва, а также наличие рубцово-спаечных изменений, воспалительного отека или, наоборот, атрофии нерва при сопоставлении с нервом интактной конечности [270–272].

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на мононевропатию бедренного нерва в случае недостаточной информативности УЗИ проведение МРТ (магнитно-резонансная томография мягких тканей) бедренного нерва и окружающих структур с оценкой интенсивности сигнала, толщины, морфологических изменений [273–275].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *при проведении МРТ признаками поражения нерва являются его утолщение больше нормативных значений, потеря нормального фасцикулярного вида или размытость перифасцикулярной жировой ткани. Также оцениваются изменения в мышцах, иннервируемых бедренным нервом: на ранней стадии денервационного процесса сигнал в Т2 и STIR-режиме от мышц остается нормальным, но по мере прогрессирования денервации интенсивность сигнала от мышечной ткани увеличивается.*

2.4.12 Инструментальные диагностические исследования при мононевропатии наружного кожного нерва бедра

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на мононевропатию наружного кожного нерва бедра для определения аксональных и демиелинизирующих нарушений - проведение стимуляционной электромиографии (электромиография стимуляционная одного нерва) с исследованием сенсорных волокон латерального кожного нерва бедра [276].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *возможности и ценность электромиографического исследования (электромиография стимуляционная одного нерва) латерального кожного нерва бедра ограничена и исследование обладает низкой чувствительностью и специфичностью, особенно при развитой подкожно-жировой клетчатке* [276].

○ 2.5 Иные диагностические исследования

2.5.1 Иные диагностические исследования при мононейропатии срединного нерва

Отсутствуют.

2.5.2 Иные диагностические исследования при мононевропатии локтевого нерва

Отсутствуют.

2.5.3 Иные диагностические исследования при мононевропатии лучевого нерва

Отсутствуют.

2.5.4 Иные диагностические исследования при мононевропатии подмышечного нерва

Отсутствуют.

2.5.5 Иные диагностические исследования при мононевропатии мышечно-кожного нерва

Отсутствуют.

2.5.6 Иные диагностические исследования при мононевропатии ветвей плечевого сплетения

Отсутствуют.

2.5.7 Иные диагностические исследования при мононевропатии межрёберных нервов

Отсутствуют.

2.5.8 Иные диагностические исследования при мононевропатии седалищного нерва

Отсутствуют.

2.5.9 Иные диагностические исследования при мононевропатии малоберцового нерва (НМН)

Отсутствуют.

2.5.10 Иные диагностические исследования при мононейропатии

большеберцового нерва

Отсутствуют.

2.5.11 Иные диагностические исследования при мононевропатии бедренного нерва

Отсутствуют.

2.5.12 Иные диагностические исследования при мононевропатии наружного кожного нерва бедра

Отсутствуют.

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

○ 3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Консервативное лечение мононейропатии срединного нерва

При синдроме запястного канала

Лечение СЗК зависит от выраженности симптомов и длительности заболевания. При легкой и средней степени тяжести целесообразно проведение пробного консервативного лечения с целью достижения регресса симптоматики в сроки 2-х недель. Оптимальное лечение СЗК должно быть ориентировано на пациента, обеспечивать облегчение симптомов и быть комплексным. Начинать лечение необходимо с разъяснения необходимости изменения повседневной двигательной активности рук.

• **Рекомендуется** пациентам с синдромом запястного канала иммобилизация лучезапястного сустава [277,278].

Уровень убедительности рекомендации А (Уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарий: *иммобилизация является лечением первой линии для СЗК легкой и средней степени тяжести в связи с ее простотой и хорошей переносимостью. При этом нет достаточных доказательств преимущества одного дизайна иммобилизирующего устройства в сравнении с другим.*

• **Рекомендуется** взрослым пациентам с синдромом запястного канала легкой

и средней степени тяжести локальное введение ГЛК с местными анестетиками под навигацией УЗИ и без [279–284].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: *доказана эффективность периневрального введения ГЛК при СЗК легкой и средней степени тяжести. Нет убедительных доказательств, подтверждающих преимущество одной техники инъекции в сравнении с другими или преимущество конкретного состава и доз ГЛК. Возможно использование любого из существующих ГЛК с зарегистрированной формой для парэнтерального введения. Инъекция по анатомическим ориентирам в целом безопасна, но существует риск повреждения срединного нерва, сухожилий или внутрисосудистого введения препарата. В связи с этим, перинервальное введение глюкокортикоидов с использованием ультразвуковой навигации может быть более эффективным и безопасным, так как позволяет осуществлять прямую визуализацию всего хода манипуляции. Если симптомы возобновляются после двух инъекций, следует рассмотреть варианты другого лечения.*

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с синдромом запястного применение пероральных глюкокортикоидов - пероральное применение #преднизолона** в дозировке 20 мг ежедневно в течение 14 дней [285].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий: *пероральные ГЛК более эффективны, чем нестероидные противовоспалительные препараты и диуретики, но при этом имеют высокий риск более серьезных побочных эффектов. На данный момент нет доказательств эффективности пероральных стероидов в долгосрочной перспективе.*

При синдроме переднего межкостного нерва

- **Рекомендуется** взрослым пациентам при синдроме переднего межкостного нерва, развившегося в рамках невралгической амиотрофии в течение 1 месяца от начала боли назначение #преднизолона** в таблетках в дозе 1 мг на кг веса не менее 60 мг в сутки, ежедневно в течение первой недели с последующим снижением по 10 мг каждый день до полной отмены [286]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** взрослым пациентам при синдроме переднего межкостного нерва, развившегося в рамках невралгической амиотрофии в качестве альтернативного варианта терапии внутривенная пульс-терапия #метилпреднизолоном** – 1 г на 100 мл раствора натрия хлорида** в день в течение 3 дней или внутривенное введение #иммуноглобулина человека нормального** в суммарной дозе 2 г на кг веса на курс [287].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.1.2 Консервативное лечение мононевропатии локтевого нерва

Консервативное лечение целесообразно использовать при легкой степени тяжести кубитального туннельного синдрома [288].

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононейропатией локтевого нерва обучение пациента избегать положений, сдавливающих локтевой нерв. При невропатии на уровне локтя не подкладывать руку под голову на ночь, не разговаривать по телефону, держа его пораженной конечностью (использовать гарнитуру или интактную руку), не ставить руку на подлокотник, избегать длительного сгибания руки в локте больше, чем на 90 градусов [289–291].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** пациентам с мононейропатией локтевого нерва с легкой степенью тяжести кубитального туннельного синдрома ношение ортеза на ночь с целью уменьшения компрессии нерва [290–292].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *Ношение ортеза, ограничивающего сгибание руки в локте больше, чем на 60 градусов в течение 6 месяцев уменьшает выраженность симптомов в 94% случаев и позволяет увеличить скорость проведения на уровне локтя по моторным волокнам на 6,5 м/с, по сенсорным волокна 9,5 м/с* [290–292].

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононейропатией локтевого нерва лечение нейропатического болевого синдрома в случае его наличия [192]:

Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов:

- Амитриптилин** — 25 – 150 мг/сутки

Другие противоэпилептические препараты:

- Габапентин — 300 – 3600 мг/сутки.
- Прегабалин** - 150 – 600 мг/сутки

Опиоиды (при неэффективности препаратов первого ряда):

- Трамадол** 100 – 400 мг/сутки

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.1.3 Консервативное лечение при мононевропатии лучевого нерва

- **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией лучевого нерва при синдроме «костыльного паралича» для прекращения воздействия повреждающего фактора на зону компрессии нерва - отказ от использования костылей [46].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией лучевого нерва при компрессии нерва в лучевом канале для прекращения воздействия повреждающего фактора на зону компрессии нерва пациентам – исключение повторяющихся движений и упражнений с разгибанием локтевого сустава, сгибанием запястья и пронацией предплечья [179,293].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией лучевого нерва при синдроме Вартенберга для прекращения воздействия повреждающего фактора на зону компрессии нерва - отказ от ношения браслетов или наручных часов [65].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** пациентам с мононейропатией лучевого нерва при компрессии в лучевом канале, синдроме заднего межкостного нерва и синдроме Вартенберга для избегания травматизации нерва - использование иммобилизирующих шин с фиксацией предплечья и кисти [65,72,294].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** пациентам с мононейропатией лучевого нерва при компрессии в области лучевого канала, синдроме заднего межкостного нерва и синдроме

Вартенберга - локальное введение глюкокортикоидов с местными анестетиками в область компрессии нерва. Процедура проводится как «слепым» методом, так и под контролем УЗИ [65,295,296].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононейропатией лучевого нерва лечение нейропатического болевого синдрома при его наличии [192].

Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов (амитриптилин** — 25 – 150 мг/сутки).

Другие противоэпилептические препараты (габапентин — 300 – 3600 мг/сутки и прегабалин** — 150 – 600 мг/сутки).

При неэффективности препаратов первого ряда - опиоиды (трамадол** 100 – 400 мг/сутки).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.1.4 Консервативное лечение мононевропатии подмышечного нерва

Применяется при отсутствии прямых показаний к хирургическому лечению, таких как внешнее компрессионное воздействие на ствол нерва или выраженные необратимые изменения в самом стволе нерва, подтвержденные методами нейровизуализации (МРТ или УЗИ нервов) [297–299].

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононевропатией подмышечного нерва лечение нейропатического болевого синдрома пациентам при его наличии [192].

Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов: амитриптилин** - 25 - 150 мг/сутки.

Другие противоэпилептические препараты: габапентин — 300 - 3600 мг/сутки или прегабалин** — 150 - 600 мг/сутки.

При неэффективности препаратов первого ряда - опиоиды (трамадол** 100 - 400 мг/сутки).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.1.5 Консервативное лечение мононевропатии мышечно-кожного нерва

• **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононевропатией мышечно-кожного нерва прекращение физических упражнений на мышцы верхних конечностей до регресса симптомов заболевания [97].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

• **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией мышечно-кожного нерва иммобилизация локтевого сустава в согнутом под углом 90 градусов положении, ношение ортопедического ортеза [98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

• **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононевропатией мышечно-кожного нерва медикаментозное купирование нейропатического болевого синдрома пациентам при его наличии: неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов: (амитриптилин** — 25 – 150 мг/сутки), другие противоэпилептические препараты: (габапентин — 300 - 3600 мг/сутки и прегабалин** – 150 - 600 мг/сутки)

При неэффективности препаратов первого ряда - опиоиды (трамадол** - 100 - 400 мг/сутки) [192].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.1.6 Консервативное лечение мононевропатии ветвей плечевого сплетения

Применяется при отсутствии прямых показаний к хирургическому лечению, таких как внешнее компрессионное воздействие на ствол нерва или выраженные необратимые изменения в самом стволе нерва, подтвержденные методами нейровизуализации (МРТ или УЗИ нервов).

• **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононевропатией ветвей плечевого сплетения купирование нейропатического болевого синдрома пациентам при его наличии [192].

Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов: амитриптилин** - 25 - 150 мг/сутки.

Другие противоэпилептические препараты: габапентин – 300 - 3600 мг/сутки и прегабалин** – 150 - 600 мг/сутки.

При неэффективности препаратов первого ряда - опиоиды (трамадол** - 100 - 400 мг/сутки).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.1.7 Консервативное лечение мононевропатии межрёберных нервов

Применяется при отсутствии прямых показаний к хирургическому лечению, таких как внешнее компрессионное воздействие на ствол нерва (развивающееся при последствиях травм и новообразованиях грудной полости).

- **Рекомендуется** у взрослых пациентов с мононевропатией межреберных нервов, ассоциированным с перенесенной герпетической инфекцией при наличии нейропатического болевого синдрома - местное применение пластыря, содержащего лидокаин [300].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- **Рекомендуется** у взрослых пациентов с мононевропатией межреберных нервов купирование нейропатического болевого синдрома [192]:

Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов: амитриптилин** — 25 – 150 мг/сутки.

Другие противоэпилептические препараты: габапентин — 300 – 3600 мг/сутки и прегабалин** — 150 – 600 мг/сутки.

При неэффективности препаратов первого ряда - опиоиды (трамадол** - 100 - 400 мг/сутки).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** у пациентов с мононевропатией межреберных нервов локальное введение ГЛК с местным анестетиками в область проекции пораженного межреберного нерва [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** у взрослых пациентов с мононевропатией межреберных нервов радиочастотная абляция пораженного межреберного нерва [301].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.1.8 Консервативное лечение при мононевропатии седалищного нерва

• **Рекомендуется** у взрослых пациентов с мононевропатией седалищного нервов лечение нейропатического болевого синдрома в случае его наличия [192]:

Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов: амитриптилин** — 25 – 150 мг/сутки.

Другие противоэпилептические препараты: габапентин — 300 – 3600 мг/сутки и прегабалин** — 150 – 600 мг/сутки.

При неэффективности препаратов первого ряда - опиоиды (трамадол** - 100 - 400 мг/сутки) [192].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

• **Рекомендуется** пациентам с синдромом грушевидной мышцы введение нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов и миорелаксантов [124].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

• **Рекомендуется** взрослым пациентам с синдромом грушевидной мышцы локальное введение ботулинического токсина типа А** под навигацией УЗИ в грушевидную мышцу [302,303].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий*: эффективность введения ботулинического токсина типа А** выше по сравнению с инъекциями ГЛК и местного анестетика* [303].

3.1.9 Консервативное лечение мононевропатии малоберцового нерва

● **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией малоберцового нерва проводить обучение пациента – регулярная смена позиции конечностей и полное избегание положения «нога на ногу» [188].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

● **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией малоберцового нерва использование ортеза на область щиколотки и стопы, шинирование в ночное время в случае плегии стопы [188].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.1.10 Консервативное лечение мононейропатии большеберцового нерва

Консервативное лечение применяется при отсутствии прямых показаний к хирургическому лечению, таких как внешнее компрессионное воздействие на ствол нерва или выраженные необратимые изменения в самом стволе нерва, подтвержденные методами нейровизуализации (МРТ или УЗИ нервов).

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононевропатией большеберцового нерва лечение нейропатического болевого синдрома в случае его наличия [192]:

Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов: амитриптилин** — 25 – 150 мг/сутки.

Другие противоэпилептические препараты: габапентин — 300 – 3600 мг/сутки или прегабалин** — 150 – 600 мг/сутки.

При неэффективности препаратов первого ряда - опиоиды (трамадол** - 100 - 400 мг/сутки).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.1.11 Консервативное лечение мононевропатии бедренного нерва

Применением нехирургических методов лечения невропатии бедренного нерва целесообразно ограничиться лишь при полной уверенности в отсутствии устранимой причины сдавления данного нерва (гематома, новообразование и т.д.). В противном случае, оперативное вмешательство является методом выбора.

Невропатия бедренного нерва в независимости от приведшего к ее развитию этиологического фактора не имеет доказанных методов эффективного нехирургического лечения. При этом она сопровождается спонтанным регрессом моторной и сенсорной дисфункции в период от 2 до 24 месяцев в 93% случаев. Среди них удовлетворительного степени восстановления достигают лишь 38% [207]. В период восстановления в зависимости от клинической выраженности невропатии для облегчения выполнения мероприятий повседневной деятельности могут быть использованы вспомогательные ортопедические приспособления в виде коленного ортеза, опорной трости и т.д.

Наибольшую проблему в структуре невропатии бедренного нерва представляет при наличии болевой компонент.

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононевропатией бедренного нерва лечение нейропатического болевого синдрома в случае его наличия [192]:

Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов: амитриптилин** — 25 – 150 мг/сутки.

Другие противоэпилептические препараты: габапентин - 300–3600 мг/сутки, прегабалин** -150–600 мг/сутки

Опиоды (при неэффективности препаратов первого ряда): трамадол** 100 – 400 мг/сутки.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононевропатией бедренного нерва блокада местным анестетиком с глюкокортикоидами или без в область компрессии бедренного нерва или его ветвей [304].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *Блокады используют как с лечебной, так и с диагностической целью* [304]. *Блокады можно применять в виде однократной инъекции, серии болюсов, выполняемых с определенным интервалом в зависимости от длительности эффекта или с использованием катетерных технологий (параневральная установка катетера с/без подкожного туннелирования) и непрерывной инфузии анестетика эластичной помпой или инфузоматом* [305]. *Для повышения точности и безопасности блокады целесообразно использовать ультразвуковую навигацию* [306].

- **Рекомендуется** периферическая стимуляция бедренного нерва с помощью имплантированного параневрально электрода с/без имплантации нейростимулятора [307,308].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.1.12 Консервативное лечение мононевропатии наружного кожного нерва бедра

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононейропатией наружного кожного нерва бедра для предотвращения повреждения нерва избегать факторов, вызывающих компрессию в области места выхода латерального кожного нерва бедра у передней верхней ости подвздошной кости, таких как тугой ремень или другие тесные элементы одежды [157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности

доказательств – 4).

Комментарий: *при развитии мононевропатии латерального кожного нерва бедра на фоне беременности целесообразно придерживаться консервативных методов лечения и избегать хирургического вмешательства, так как в большинстве случаев симптоматика регрессирует после родов* [157].

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононейропатией наружного кожного нерва бедра при ожирении для уменьшения компрессии латерального кожного нерва бедра в месте выхода у передней верхней ости подвздошной кости - нормализация веса тела [157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** пациентам с мононейропатией наружного кожного нерва бедра локальное инъекционное введение ГЛК с местными анестетиками в область выхода латерального кожного нерва бедра у передней верхней ости подвздошной кости. Процедуру желательно проводить под навигацией УЗИ [157,309–311].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется** пациентам с мононейропатией наружного кожного нерва бедра для лечения нейропатического болевого синдрома при неэффективности локального введения ГЛК с местными анестетиками - проведение пульсовой радиочастотной абляции [312,313].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононейропатией наружного кожного нерва бедра лечение болевого нейропатического синдрома у пациентов при его наличии [192].

Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов: амитриптилин** — 25 – 150 мг/сутки.

Другие противоэпилептические препараты: габапентин — 300 – 3600 мг/сутки или прегабалин** — 150 – 600 мг/сутки. Опиоиды (при неэффективности препаратов первого ряда): трамадол** 100 – 400 мг/сутки.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

○ 3.2 Хирургическое лечение

3.2.1 Хирургическое лечение мононейропатии срединного нерва

• **Рекомендуется** пациентам с синдромом запястного канала при неэффективности консервативной терапии провести хирургическое лечение [314–318].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии*: Целью хирургического лечения является декомпрессия срединного нерва в карпальном канале, что достигается полным пересечением поперечной связки запястья. Показаниями к декомпрессии является отсутствие стойкого достаточного эффекта от консервативной терапии, сокращение периодов ремиссии, прогрессирование неврологической симптоматики. При определении показаний к хирургическому лечению, клиническая картина и данные ЭНМГ должны быть соотнесены с данными визуализации (УЗИ). На сегодняшний день применяются открытая и миниинвазивная методики (эндоскопическая декомпрессия и декомпрессия с эндоскопической ассистенцией). Открытая декомпрессия выполняется из продольного доступа от поперечной складки запястья до точки пересечения оси 4-го пальца с линией Каплана. Допустимы модификации доступов с целью уменьшения продольных разрезов и уменьшения хирургической травмы. Пересечение связки осуществляется под контролем зрения. В отличие от предыдущей, миниинвазивные методики предполагают рассечение связки под контролем эндоскопа, который является инструментом визуализации внутриканальных структур. При этом доступ длинной 1,0 - 1,5 см выполняется по поперечной складки запястья. Подкожно формируется надсвязочный или подсвязочный туннель под эндоскоп. Целесообразно использование 0 или 30 градусного эндоскопа. Рассечение карпальной связки возможно антеградно или ретроградно. Преимущество эндоскопических методик заключается в минимизации хирургической травмы. Недостаток методики заключается в повышенном риске недосечения карпальной связки и повреждения анатомических структур. Преимуществом открытой методики является хорошая визуализация всех анатомических структур карпального канала. Недостаток заключается в пересечении мышц возвышения большого пальца и мизинца, формировании рубца над стволом нерва. По литературным данным выбор методики декомпрессии не влияет на исход заболевания. После декомпрессии карпального канала существует риск рубцово-спаечного процесса, что может привести к вторичной компрессии ствола срединного нерва. К профилактике спаечного процесса относятся: тщательный гемостаз, предпочтительный выбор миниинвазивных методик декомпрессии, использовании биодеградируемых имплантов при*

открытой декомпрессии. Нецелесообразно использование тугих повязок и длительной иммобилизации лучезапястного сустава в послеоперационном периоде [319,320].

При синдроме круглого пронатора

- **Рекомендуется** пациентам при синдроме круглого пронатора в случае неэффективности консервативного лечения при наличии слабости и атрофии в иннервируемых срединным нервом мышцах кисти и предплечья, а также при подтверждении изменений инструментальными методами исследования проведение хирургического лечения [321].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательства — 5).

Комментарий: *Хирургическое лечение обычно включает декомпрессию срединного нерва, включая ревизию состояния связки Струтерса и фасции поверхностного сгибателя пальцев.*

Эндоскопическая методика имеет преимущества перед открытым хирургическим вмешательством, поскольку оно не нарушает кровоснабжение нервов и уменьшает вероятность образования рубцов. В случае развития рецидива показана открытая операция [67].

При синдроме переднего межкостного нерва

- **Рекомендуется** пациентам с проксимальной компрессией срединного нерва под связкой Струзерса проведение хирургическое лечения - резекции надмыщелкового отростка («шпоры») плечевой кости и связки [321–323].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.2.2 Хирургическое лечение мононевропатии локтевого нерва

Хирургическое вмешательство в виде декомпрессии и медиальную эпикондилэктомию целесообразно использовать при неэффективности консервативного лечения, а также при тяжелых формах невропатии [288].

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононевропатией локтевого нерва на уровне локтевого канала предпочтение хирургической декомпрессии in situ (с медиальной эпикондилэктомией или без нее), так как все формы транспозиции показали худший результат, но допустимо проведение любого из методов: открытая или эндоскопическая

хирургическая декомпрессия in situ, медиальная эпикондилэктомия, передняя подкожная транспозиция, межмышечная транспозиция [324].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононевропатией локтевого нерва на уровне локтевого канала при наличии подвывиха нерва наряду с хирургической декомпрессией и медиальной эпикондилэктомией допустимо проведение передней внутримышечной транспозиции [35]**.**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *после хирургического лечения рецидив отмечается в 3% случаев, при этом в 2% случаев возникают показания к повторной операции. Риск рецидивирования с необходимостью повторного вмешательства при субмышечной транспозиции в 5 раз выше, чем при открытой декомпрессии с эпикондилэктомией* [324,325]**.**

В целом, все хирургические методы лечения показывают достаточную эффективность (улучшение в 87% случаев). Данные о предпочтении одного или другого методов хирургического лечения противоречивы, потому что часто зависят от опыта хирурга в каждом из методов [35,165,288,324–328].

- **Рекомендуется** детям с мононевропатией локтевого нерва на уровне локтевого канала при неэффективности консервативного лечения хирургическое лечение [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *в 83% случаев консервативное лечение при нейропатии локтевого нерва у детей на уровне локтя было неэффективным и требовало оперативного лечения. Хирургическая декомпрессия in situ у детей менее эффективна, чем у взрослых (в 23% случаев неэффективна)* [29].

3.2.3 Хирургическое лечение при мононевропатии лучевого нерва

- **Рекомендуется** при мононевропатии лучевого нерва хирургическая декомпрессия лучевого нерва при неэффективности консервативной терапии в течение 3 месяцев [72,329–331].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.2.4 Хирургическое лечение мононевропатии подмышечного нерва

• **Рекомендуется** при мононевропатии подмышечного нерва проведение невролиза подмышечного нерва в случае неэффективности консервативной терапии [332,333].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *оперативное лечение невропатии подмышечного нерва является оптимальным в сроки 3 - 6 месяцев после поражения нерва* [87]. *Результаты хирургического лечения невропатии подмышечного нерва хуже за пределами этого периода времени, и малозначительные улучшения наблюдаются, когда операция проводится через 12 месяцев после поражения нерва* [334–336].

3.2.5 Хирургическое лечение мононевропатии мышечно-кожного нерва

• **Рекомендуется** у взрослых пациентов с мононевропатией подмышечного нерва при неэффективности консервативной терапии и отсутствии клинического улучшения и признаков реиннервации по данным электромиографии игольчатой - проведение невротомии, невролиза и декомпрессии нерва [203].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.2.6 Хирургическое лечение мононевропатии ветвей плечевого сплетения

• **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией надлопаточного нерва при неэффективности консервативных методов, а также при прогрессирующей хронической боли и слабости в области лопатки - проведение артроскопической декомпрессии надлопаточного нерва или открытой декомпрессии нерва [337,338].

Уровень доказательности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *артроскопическая декомпрессия и открытая декомпрессия надлопаточного нерва имеют одинаковую эффективность* [337,338].

• **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией длинного грудного нерва при неэффективности консервативной терапии и некупирующемся болевом синдроме - хирургическая декомпрессия длинного грудного нерва при хроническом болевом синдроме [11].

Уровень доказательности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

3.2.7 Хирургическое лечение мононевропатии межрёберных нервов

• **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононевропатией межреберных нервов при недостаточной эффективности консервативного лечения хирургическое вмешательство в виде неврэктомии, дорсальной ризотомии или сенсорной ганглионэктомии [339–341].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *недостатками перечисленных хирургических методов является формирование устойчивого неврологического дефицита в виде анестезии, а также потенциального развития дизестезии в зоне иннервации нерва.*

3.2.8 Хирургическое лечение при мононевропатии седалищного нерва

• **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией седалищного нерва в случае неэффективности консервативной терапии тенотомия сухожилия грушевидной мышцы и декомпрессия седалищного нерва [342].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.2.9 Хирургическое лечение мононевропатии малоберцового нерва

● **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией малоберцового нерва при отсутствии уменьшения симптоматики в течение 3 - 6 месяцев несмотря на консервативное лечение и/или прогрессировании симптомов при отсутствии явных причин для компрессии хирургическое лечение в виде декомпрессии нервного ствола [343–345].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

● **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией малоберцового нерва при подозрении на аксонотмезис, нейротмезис или образование мягких тканей, вызывающее компрессию - хирургическое лечение с декомпрессией нервного ствола [188].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *при интраневральных образованиях хирургическое лечение должно проводиться с использованием интраоперационного мониторинга* [346].

3.2.10 Хирургическое лечение мононейропатии большеберцового нерва

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононевропатией большеберцового нерва при неэффективности консервативной терапии, прогрессировании болевого синдрома и слабости мышц, иннервируемых большеберцовым нервом - проведение открытой декомпрессии или артроскопической декомпрессии большеберцового нерва на уровне тарзального канала [347,348].

Уровень доказательности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с невромой Мортона хирургическое иссечение невромы открытым способом [349].

Уровень доказательности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3).

3.2.11 Хирургическое лечение мононевропатии бедренного нерва

- **Рекомендуется** взрослым пациентам с мононевропатией бедренного нерва с послеоперационным компрессионным повреждением или прямым повреждением бедренного нерва выполнить неотложную хирургическую ревизию и декомпрессию [154,350–352].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** у пациентов с тракционным повреждением или тупой травмой бедренного нерва при отсутствии существенного восстановления функции в течение 3 месяцев выполнить хирургическую ревизию с проведением элетронейрографического исследования целостности нерва (электронейромиография стимуляционная одного нерва) для определения показаний к резекции и пластики бедренного нерва [154,350–352].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

3.2.12 Хирургическое лечение мононевропатии наружного кожного нерва бедра

- **Рекомендуется** пациентам с мононейропатией наружного кожного нерва бедра при неэффективности консервативного лечения - проведение невролиза и декомпрессии латерального кожного нерва бедра [353–357].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *невролиз наружного кожного нерва бедра является наиболее щадящим методом хирургического лечения, но в ряде случаев отмечаются рецидивы симптоматики* [357–359].

- **Рекомендуется** пациентам с мононейропатией наружного кожного нерва бедра при выраженных сенсорных нарушениях и нейропатическом болевом синдроме в случае неэффективности или рецидиве симптоматики после невролиза для уменьшения болевого синдрома – проведение резекции наружного кожного нерва бедра [353,357–359].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *резекция наружного кожного нерва бедра дает более выраженное и стойкое уменьшение симптомов, но необходимо учитывать развитие побочного эффекта в виде полной анестезии в зоне иннервации.*

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

3.3.2 Лечение мононевропатии локтевого нерва, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение кубитального туннельного синдрома зависит от степени тяжести и включает в себя консервативное и хирургическое лечение. При легком течении кубитального туннельного синдрома консервативное лечение помогает только в 50% случаев, в то время как оперативное лечение дает почти 100% результат с помощью любого хирургического метода [175].

3.3.3 Лечение мононевропатии лучевого нерва, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

В зависимости от характера и выраженности поражения применяется консервативное и хирургическое лечение.

3.3.4 Лечение мононевропатии подмышечного нерва, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

В зависимости от характера и выраженности поражения применяется консервативное и хирургическое лечение.

3.3.5 Лечение мононевропатии мышечно-кожного нерва, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

В зависимости от характера и выраженности поражения применяется консервативное и хирургическое лечение.

3.3.6 Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии мононевропатии ветвей плечевого сплетения, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

В зависимости от характера и выраженности поражения применяется консервативное и хирургическое лечение.

3.3.7 Лечение мононевропатии межрёберных нервов, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

В зависимости от характера и выраженности поражения применяется консервативное и хирургическое лечение [105,360].

3.3.8 Лечение мононевропатии седалищного нерва, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

В зависимости от характера и выраженности поражения применяется консервативное и хирургическое лечение.

3.3.9 Лечение мононевропатии малоберцового нерва (НМН), включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

В зависимости от характера и выраженности поражения применяется

консервативное и хирургическое лечение.

3.3.10 Лечение мононейропатии большеберцового нерва, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

В зависимости от характера и выраженности поражения применяется консервативное и хирургическое лечение.

3.3.11 Лечение мононевропатии бедренного нерва, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

В зависимости от характера и выраженности поражения применяется консервативное и хирургическое лечение.

3.3.12 Лечение мононевропатии наружного кожного нерва бедра, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.

В зависимости от характера и выраженности поражения применяется консервативное и хирургическое лечение.

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

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

- **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией срединного нерва использование лечебных лангет и ортопедических ортезов, способствующих компенсации и коррекции возникших двигательных расстройств [361].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности

доказательств – 5).

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

- **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией локтевого нерва использование лечебных лангет и ортопедических ортезов, способствующих компенсации и коррекции возникших двигательных расстройств [362].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией лучевого нерва использование лечебных лангет и ортопедических ортезов, способствующих компенсации и коррекции возникших двигательных расстройств [362].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией подмышечного нерва использование лечебных лангет и ортопедических ортезов, способствующих компенсации и коррекции возникших двигательных расстройств [362].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

4.5 Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение мононевропатии мышечно-кожного нерва, медицинские показания и

противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией мышечно-кожного нерва использование лечебных лангет и ортопедических ортезов, способствующих компенсации и коррекции возникших двигательных расстройств [362].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

4.6 Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение мононевропатии ветвей плечевого сплетения, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией ветвей плечевого сплетения использование лечебных лангет и ортопедических ортезов, способствующих компенсации и коррекции возникших двигательных расстройств [362].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией межреберных нервов использование лечебных лангет и ортопедических ортезов, способствующих компенсации и коррекции возникших двигательных расстройств [362].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией седалищного нерва использование лечебных лангет и ортопедических ортезов, способствующих компенсации

и коррекции возникших двигательных расстройств [362].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией малоберцового нерва проведение реабилитации, включая физическую терапию и электростимуляцию паретичных мышц, с целью коррекции симптомов, ассоциированных со слабостью в стопе [188].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией большеберцового нерва использование лечебных лангет и ортопедических ортезов, способствующих компенсации и коррекции возникших двигательных расстройств [362].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией бедренного нерва использование лечебных лангет и ортопедических ортезов, способствующих компенсации и коррекции возникших двигательных расстройств [362].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

4.12 Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение мононевропатии наружного кожного нерва бедра, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- **Рекомендуется** пациентам с мононевропатией наружного кожного нерва использование лечебных лангет и ортопедических ортезов, способствующих компенсации и коррекции возникших двигательных расстройств [362].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

5.1 Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики мононевропатии срединного нерва

- **Рекомендуется** для профилактики синдрома запястного канала для предотвращения возможной травматизации нерва избегать полного разгибания и сгибания в запястье, повторяющихся и стереотипных движений со статическими нагрузками на запястье, воздействия вибрации [362].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

5.2 Профилактика и диспансерное наблюдение мононевропатии локтевого нерва, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.

- **Рекомендуется** взрослым пациентам для профилактики мононевропатии локтевого нерва на уровне локтевого канала избегать положений, сдавливающих локтевой нерв, не подкладывать руку под голову на ночь, не разговаривать по телефону, держа его пораженной конечностью (использовать гарнитуру или здоровую руку), не ставить руку на подлокотник, избегать длительного сгибания руки в локте больше, чем на 90 градусов [289–291].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

5.3 Профилактика и диспансерное наблюдение мононевропатии лучевого нерва, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.

Специфической профилактики мононевропатии лучевого нерва не разработано. В диспансерном наблюдении пациент не нуждается.

5.4 Профилактика и диспансерное наблюдение мононевропатии подмышечного нерва, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Специфической профилактики мононевропатии подмышечного нерва не разработано. В диспансерном наблюдении пациент не нуждается.

5.5 Профилактика и диспансерное наблюдение мононевропатии мышечно-кожного нерва, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.

Специфической профилактики мононевропатии мышечно-кожного нерва не разработано. В диспансерном наблюдении пациент не нуждается.

5.6 Профилактика и диспансерное наблюдение мононевропатии ветвей плечевого сплетения, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.

Специфической профилактики мононевропатии коротких ветвей плечевого сплетения не разработано. В диспансерном наблюдении пациент не нуждается.

5.7 Профилактика и диспансерное наблюдение мононевропатии межрёберных нервов, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Специфической профилактики мононевропатии межреберных нервов не разработано. В диспансерном наблюдении пациент не нуждается.

5.8 Профилактика и диспансерное наблюдение мононевропатии седалищного

нерва, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.

Специфической профилактики мононевропатии седалищного нерва не разработано. В диспансерном наблюдении пациент не нуждается.

5.9 Профилактика и диспансерное наблюдение мононевропатии малоберцового нерва (ММН), медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.

Специфической профилактики мононевропатии седалищного нерва не разработано. В диспансерном наблюдении пациент не нуждается.

5.10 Профилактика и диспансерное наблюдение мононейропатии большеберцового нерва, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.

Специфической профилактики мононевропатии большеберцового нерва не разработано. В диспансерном наблюдении пациент не нуждается.

5.11 Профилактика и диспансерное наблюдение мононевропатии бедренного нерва, медицинские показания к применению методов профилактики

Специфической профилактики мононевропатии бедренного нерва не разработано. В диспансерном наблюдении пациент не нуждается.

5.12 Профилактика и диспансерное наблюдение мононевропатии наружного кожного нерва бедра, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Специфической профилактики мононевропатии латерального кожного нерва бедра не разработано. В диспансерном наблюдении пациент не нуждается.

● 6. Организация медицинской помощи

6.1 Организация оказания медицинской помощи при мононейропатии срединного нерва

Пациенты с мононевропатией срединного нерва могут проходить лечение в амбулаторных условиях. Госпитализация в стационар, за исключением случаев хирургического лечения, не требуется.

6.2 Организация оказания медицинской помощи при мононевропатии локтевого нерва

Пациенты с мононевропатией локтевого нерва могут проходить лечение в амбулаторных условиях. Госпитализация в стационар, за исключением случаев хирургического лечения, не требуется.

6.3 Организация оказания медицинской помощи при мононевропатии лучевого нерва

Пациенты с мононевропатией лучевого нерва могут проходить лечение в амбулаторных условиях. Госпитализация в стационар, за исключением случаев хирургического лечения, не требуется.

6.4 Организация оказания медицинской помощи при мононевропатии подмышечного нерва

Пациенты с мононевропатией подмышечного нерва могут проходить лечение в амбулаторных условиях. Госпитализация в стационар, за исключением случаев хирургического лечения, не требуется.

6.5 Организация оказания медицинской помощи при мононевропатии мышечно-кожного нерва

Пациенты с мононевропатией мышечно-кожного нерва могут проходить лечение в амбулаторных условиях. Госпитализация в стационар, за исключением случаев хирургического лечения, не требуется.

6.6 Организация оказания медицинской помощи мононевропатии ветвей плечевого сплетения

Пациенты с мононевропатией коротких ветвей плечевого сплетения могут проходить лечение в амбулаторных условиях. Госпитализация в стационар, за исключением случаев хирургического лечения, не требуется.

6.7 Организация оказания медицинской помощи при мононевропатии межрёберных нервов

Пациенты с мононевропатией межреберных нервов могут проходить лечение в

амбулаторных условиях. Госпитализация в стационар, за исключением случаев хирургического лечения, не требуется.

6.8 Организация оказания медицинской помощи при мононевропатии седалищного нерва

Пациенты с мононевропатией могут проходить лечение в амбулаторных условиях. Госпитализация в стационар, за исключением случаев хирургического лечения, не требуется.

6.9 Организация оказания медицинской помощи при мононевропатии малоберцового нерва (НМН)

Пациенты с мононевропатией могут проходить лечение в амбулаторных условиях. Госпитализация в стационар, за исключением случаев хирургического лечения, не требуется.

6.10 Организация оказания медицинской помощи при мононейропатии большеберцового нерва

Пациенты с мононевропатией могут проходить лечение в амбулаторных условиях. Госпитализация в стационар, за исключением случаев хирургического лечения, не требуется.

6.11 Организация оказания медицинской помощи при мононевропатии бедренного нерва

Пациенты с мононевропатией бедренного нерва могут проходить лечение в амбулаторных условиях. Госпитализация в стационар, за исключением случаев хирургического лечения, не требуется.

6.12 Организация оказания медицинской помощи при мононевропатии наружного кожного нерва бедра

Пациенты с мононевропатией могут проходить лечение в амбулаторных условиях. Госпитализация в стационар, за исключением случаев хирургического лечения, не требуется.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы,

влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) для мононейропатии срединного нерва

Правильная диагностика и своевременное применение адекватных методов лечения приводит к компенсации двигательных расстройств более чем у 80% больных с МН. Необходимо учитывать, что на восстановление функции пораженного нерва могут оказать негативное влияние систематический прием алкоголя, в связи с чем целесообразно его исключить на все время лечения и реабилитации.

7.2 Дополнительная информация при мононевропатии локтевого нерва (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Правильная диагностика и своевременное применение адекватных методов лечения приводит к компенсации двигательных расстройств более чем у 80% больных с МН. Необходимо учитывать, что на восстановление функции пораженного нерва могут оказать негативное влияние систематический прием алкоголя, в связи с чем целесообразно его исключить на все время лечения и реабилитации.

7.3 Дополнительная информация для мононевропатии лучевого нерва (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Правильная диагностика и своевременное применение адекватных методов лечения приводит к компенсации двигательных расстройств более чем у 80% больных с МН. Необходимо учитывать, что на восстановление функции пораженного нерва могут оказать негативное влияние систематический прием алкоголя, в связи с чем целесообразно его исключить на все время лечения и реабилитации.

7.4 Дополнительная информация для мононевропатии подмышечного нерва (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Правильная диагностика и своевременное применение адекватных методов лечения приводит к компенсации двигательных расстройств более чем у 80% больных с МН. Необходимо учитывать, что на восстановление функции пораженного нерва могут оказать негативное влияние систематический прием алкоголя, в связи с чем целесообразно его исключить на все время лечения и реабилитации.

7.5 Дополнительная информация для мононевропатии мышечно-кожного

нерва (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Правильная диагностика и своевременное применение адекватных методов лечения приводит к компенсации двигательных расстройств более чем у 80% больных с МН. Необходимо учитывать, что на восстановление функции пораженного нерва могут оказать негативное влияние систематический прием алкоголя, в связи с чем целесообразно его исключить на все время лечения и реабилитации.

7.6 Дополнительная информация для мононевропатии ветвей плечевого сплетения (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Правильная диагностика и своевременное применение адекватных методов лечения приводит к компенсации двигательных расстройств более чем у 80% больных с МН. Необходимо учитывать, что на восстановление функции пораженного нерва могут оказать негативное влияние систематический прием алкоголя, в связи с чем целесообразно его исключить на все время лечения и реабилитации.

7.7 Дополнительная информация для мононевропатии межрёберных нервов (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Правильная диагностика и своевременное применение адекватных методов лечения приводит к компенсации двигательных расстройств более чем у 80% больных с МН. Необходимо учитывать, что на восстановление функции пораженного нерва могут оказать негативное влияние систематический прием алкоголя, в связи с чем целесообразно его исключить на все время лечения и реабилитации.

7.8 Дополнительная информация для мононевропатии седалищного нерва (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Правильная диагностика и своевременное применение адекватных методов лечения приводит к компенсации двигательных расстройств более чем у 80% больных с МН. Необходимо учитывать, что на восстановление функции пораженного нерва могут оказать негативное влияние систематический прием алкоголя, в связи с чем целесообразно его исключить на все время лечения и реабилитации.

7.9 Дополнительная информация для мононевропатии малоберцового нерва (ММН) (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Правильная диагностика и своевременное применение адекватных методов лечения

приводит к компенсации двигательных расстройств более чем у 80% больных с МН. Необходимо учитывать, что на восстановление функции пораженного нерва могут оказать негативное влияние систематический прием алкоголя, в связи с чем целесообразно его исключить на все время лечения и реабилитации.

7.10 Дополнительная информация для мононейропатии большеберцового нерва (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Правильная диагностика и своевременное применение адекватных методов лечения приводит к компенсации двигательных расстройств более чем у 80% больных с МН. Необходимо учитывать, что на восстановление функции пораженного нерва могут оказать негативное влияние систематический прием алкоголя, в связи с чем целесообразно его исключить на все время лечения и реабилитации.

7.11 Дополнительная информация для мононевропатии бедренного нерва (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Правильная диагностика и своевременное применение адекватных методов лечения приводит к компенсации двигательных расстройств более чем у 80% больных с МН. Необходимо учитывать, что на восстановление функции пораженного нерва могут оказать негативное влияние систематический прием алкоголя, в связи с чем целесообразно его исключить на все время лечения и реабилитации.

7.12 Дополнительная информация для мононевропатии наружного кожного нерва бедра (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Правильная диагностика и своевременное применение адекватных методов лечения приводит к компенсации двигательных расстройств более чем у 80% больных с МН. Необходимо учитывать, что на восстановление функции пораженного нерва могут оказать негативное влияние систематический прием алкоголя, в связи с чем целесообразно его исключить на все время лечения и реабилитации.

8. Критерии оценки качества медицинской помощи

№№	Критерии качества	Оценка выполнения
	Этап постановки диагноза	

1	Пациенту при подозрении на мононевропатию при постановке диагноза проведен прием (осмотр, консультация) врача-невролога.	Да/Нет
2	При наличии нейропатического болевого синдрома оценена выраженность боли.	Да/Нет
3	Проведена стимуляционная электронейромиография (электромиография стимуляционная одного нерва) с исследованием пораженного нерва для уточнения локализации, характера и степени поражения	Да/Нет
4	При выявлении клинических или электромиографических признаков поражения других нервов и для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями проведена игольчатая электромиография (электромиография игольчатая (одна мышца)) с исследованием мышц, иннервируемых моторными волокнами пораженного нерва, а также мышц, иннервируемых соседними нервами, для уточнения уровня и степени поражения.	Да/Нет
5	Проведено УЗИ пораженного нерва (ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область)).	Да/Нет
	Этап лечения / реабилитации	
7	В качестве терапии на раннем сроке заболевания проведено локальное иньекционное введение глюкокортикоидов с местными анестетиками в область компрессии нерва под навигацией УЗИ или без.	Да/Нет
8	При наличии нейропатического болевого синдрома пациентам старше 18 лет в зависимости от переносимости и при отсутствии медицинских противопоказаний проведена терапия ингибиторами обратного захвата моноаминов или другими противоэпилептическими препаратами	Да/Нет

	(амитриптилин** - 25 - 150 мг/сутки; габапентин — 300 – 3600 мг/сутки или прегабалин** — 150 - 600 мг/сутки). При неэффективности препаратов первого ряда - назначение опиоидов (трамадол** - 100 - 400 мг/сутки)	

Список литературы

1. Olewnik Ł. et al. Anatomical variations of the pronator teres muscle in a Central European population and its clinical significance // Anat. Sci. Int. Springer, 2018. Vol. 93, № 2. P. 299–306.
2. Padua L. et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management // Lancet Neurol. Elsevier, 2016. Vol. 15, № 12. P. 1273–1284.
3. van Alfen N. Trapped or twisted? Teasing out anterior interosseous neuropathy // Muscle Nerve. Muscle Nerve, 2020. Vol. 61, № 3. P. 268–270.
4. Campbell W.W. Diagnosis and management of common compression and entrapment neuropathies. // Neurol. Clin. 1997. Vol. 15, № 3. P. 549–567.
5. Рассел С.М. Диагностика повреждения периферических нервов. Бином. Лаб. знаний, 2009.
6. Landau M.E., Campbell W.W. Clinical features and electrodiagnosis of ulnar neuropathies // Phys. Med. Rehabil. Clin. Elsevier, 2013. Vol. 24, № 1. P. 49–66.
7. Mitchell J.J. et al. Axillary Nerve Palsy and Deltoid Muscle Atony // JBJS Reviews. 2017. Vol. 5, № 7.
8. Tharin B.D. et al. Brachial plexopathy: a review of traumatic and nontraumatic causes. // AJR. Am. J. Roentgenol. United States, 2014. Vol. 202, № 1. P. W67-75.
9. Mello Junior J. dos S. et al. Perfil epidemiológico de pacientes com lesão traumática do plexo braquialavaliados em um Hospital Universitário no Rio de Janeiro, Brasil, 2011. // Rev. bras. neurol. 2012.
10. Masakado Y. et al. Clinical neurophysiology in the diagnosis of peroneal nerve palsy. // Keio J. Med. Japan, 2008. Vol. 57, № 2. P. 84–89.
11. Schippert D.W., Li Z. Supraclavicular long thoracic nerve decompression for traumatic scapular winging. // J. Surg. Orthop. Adv. United States, 2013. Vol. 22, № 3. P. 219–223.
12. Ward P.J., Porter M.L. Tarsal tunnel syndrome: a study of the clinical and neurophysiological results of decompression. // J. R. Coll. Surg. Edinb. Scotland, 1998. Vol. 43, № 1. P. 35–36.
13. Wu K.K. Morton’s interdigital neuroma: a clinical review of its etiology, treatment, and results. // J. foot ankle Surg. Off. Publ. Am. Coll. Foot Ankle Surg. United States, 1996. Vol. 35, № 2. P. 112–118.
14. Зимакова Т.Б. Клинические варианты синдрома бедренного нерва // Практическая медицина. Общество с ограниченной ответственностью «Практика», 2013. № 1 (66).
15. Скоромец А.А., Скоромец Т.А., Скоромец А.П. Топическая диагностика заболеваний

нервной системы: Руководство для врачей. Акционерное общество Издательство Политехника, 2014.

16. Мументалер М., Штер М., Мюллер-Фаль Г. Поражение периферических нервов и корешковые синдромы // М. МЕДпресс-информ. 2013.
17. Madani S., Doughty C. Lower extremity entrapment neuropathies. // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. Netherlands, 2020. Vol. 34, № 3. P. 101565.
18. Гильвег А.С., Парфенов В.А. Синдром запястного канала в пожилом возрасте // Доктор. Ру. Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и …, 2017. № 1. P. 30–34.
19. Aroori S., Spence R.A.J. Carpal tunnel syndrome. // Ulster Med. J. 2008. Vol. 77, № 1. P. 6–17.
20. Аль-Замиль М.Х. Карпальный синдром // Клиническая неврология. Негосударственное образовательное учреждение" Медицинский стоматологический …, 2008. № 1. P. 41–45.
21. Wipperman J., Goerl K. Carpal tunnel syndrome: diagnosis and management // Am. Fam. Physician. 2016. Vol. 94, № 12. P. 993–999.
22. Богов А.А. et al. Синдром запястного (карпального) канала // Практическая медицина. Общество с ограниченной ответственностью «Практика», 2014. Vol. 2, № 4 (80).
23. Белова Н.В. et al. Современные представления о диагностике и лечении карпального туннельного синдрома // РМЖ. Общество с ограниченной ответственностью" Русский Медицинский Журнал", 2015. Vol. 23, № 24. P. 1429–1432.
24. Kao S.Y. Carpal tunnel syndrome as an occupational disease. // J. Am. Board Fam. Pract. United States, 2003. Vol. 16, № 6. P. 533–542.
25. Jablecki C.K. et al. Practice parameter: electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome: report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // Neurology. AAN Enterprises, 2002. Vol. 58, № 11. P. 1589–1592.
26. MacDermid J.C., Doherty T. Clinical and electrodiagnostic testing of carpal tunnel syndrome: a narrative review // J. Orthop. Sport. Phys. Ther. JOSPT, Inc. JOSPT, 1033 North Fairfax Street, Suite 304, Alexandria, VA …, 2004. Vol. 34, № 10. P. 565–588.
27. Herbert R., Gerr F., Dropkin J. Clinical evaluation and management of work-related carpal tunnel syndrome // Am. J. Ind. Med. Wiley Online Library, 2000. Vol. 37, № 1. P. 62–74.
28. Batdorf N.J., Cantwell S.R., Moran S.L. Idiopathic carpal tunnel syndrome in children and adolescents // J. Hand Surg. Am. J Hand Surg Am, 2015. Vol. 40, № 4. P. 773–777.

29. Gallone G., Di Gennaro G.L., Farr S. Peripheral Nerve Compression Syndromes in Children // J. Hand Surg. Am. J Hand Surg Am, 2020. Vol. 45, № 9. P. 857–863.
30. Rüsch C.T. et al. Etiology of Carpal Tunnel Syndrome in a Large Cohort of Children // Child. (Basel, Switzerland). Children (Basel), 2021. Vol. 8, № 8.
31. Na K.-T. et al. Anterior Interosseous Nerve Syndrome: Is it a Compressive Neuropathy? // Indian J. Orthop. Switzerland, 2020. Vol. 54, № Suppl 1. P. 193–198.
32. Дружинина Е.С. et al. Фасцикулярная констрикция срединного нерва по типу «песочные часы»: серия клинических наблюдений // Нейрохирургия. 2024. Vol. 25, № 4. P. 49–56.
33. Голубев В.Л. et al. Туннельные синдромы руки // Русский медицинский журнал. 2009. Vol. 17, № Б. P. 22.
34. Costales J.R. et al. Peripheral nerve injuries in the pediatric population: a review of the literature. Part II: entrapment neuropathies // Child's Nerv. Syst. Springer Verlag, 2019. Vol. 35, № 1. P. 37–45.
35. Chimenti P.C., Hammert W.C. Ulnar neuropathy at the elbow: an evidence-based algorithm // Hand Clin. Elsevier, 2013. Vol. 29, № 3. P. 435–442.
36. Campbell W.W. et al. Variations in anatomy of the ulnar nerve at the cubital tunnel: pitfalls in the diagnosis of ulnar neuropathy at the elbow // Muscle Nerve Off. J. Am. Assoc. Electrodiagn. Med. Wiley Online Library, 1991. Vol. 14, № 8. P. 733–738.
37. Frost P. et al. Lifestyle risk factors for ulnar neuropathy and ulnar neuropathy-like symptoms // Muscle Nerve. Wiley Online Library, 2013. Vol. 48, № 4. P. 507–515.
38. Bartels R., Verbeek A.L.M. Risk factors for ulnar nerve compression at the elbow: a case control study // Acta Neurochir. (Wien). Springer, 2007. Vol. 149, № 7. P. 669–674.
39. Jones H.R.J. Pizza cutter's palsy. // The New England journal of medicine. United States, 1988. Vol. 319, № 7. P. 450.
40. Akuthota V. et al. The effect of long-distance bicycling on ulnar and median nerves: an electrophysiologic evaluation of cyclist palsy // Am. J. Sports Med. Sage Publications Sage CA: Los Angeles, CA, 2005. Vol. 33, № 8. P. 1224–1230.
41. Padua L. et al. A case of Guyon syndrome with neuroapraxic block resolved after surgical decompression // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Mot. Control. Elsevier, 1998. Vol. 109, № 2. P. 191–193.
42. Richmond D.R. Handlebar problems in bicycling. // Clin. Sports Med. 1994. Vol. 13, № 1. P. 165–173.
43. Foucher G. et al. Distal ulnar nerve entrapment due to tumors of Guyon's canal. A series of

ten cases. // Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plast. Chir. Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft fur Handchirurgie Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft fur Mikrochirurgie der Peripher. Nerven und Gefasse Organ der V.. 1993. Vol. 25, № 2. P. 61–65.

44. Balikova M. et al. Bilateral position-related ulnar neuropathy at elbow in pediatric population and review of the literature // Child's Nerv. Syst. Springer, 2017. Vol. 33. P. 399–405.
45. Torg J.S., MD H.P., Sweterlitsch P. The effect of competitive pitching on the shoulders and elbows of preadolescent baseball players // Pediatrics. American Academy of Pediatrics, 1972. Vol. 49, № 2. P. 267–272.
46. Chang I.T., DePold Hohler A. Bilateral radial nerve compression (crutch palsy): a case report // J Neurol Neurophysiol. 2012. Vol. 3. P. 10–4172.
47. Poddar S.B. et al. Bilateral predominant radial nerve crutch palsy. A case report. // Clin. Orthop. Relat. Res. 1993. № 297. P. 245–246.
48. Kameda Y. An anomalous muscle (accessory subscapularis-teres-latissimus muscle) in the axilla penetrating the brachial plexus in man // Cells Tissues Organs. Karger Publishers, 1976. Vol. 96, № 4. P. 513–533.
49. Omer G.E., Spinner M. Management of peripheral nerve problems. WB Saunders Company, 1998.
50. Sebastian D. Triangular interval syndrome: A differential diagnosis for upper extremity radicular pain // Physiother. Theory Pract. Taylor & Francis, 2010. Vol. 26, № 2. P. 113–119.
51. Prabhu L. V et al. Anomalous fascicle of triceps brachii muscle and its clinical importance in relation to radial nerve entrapment. // Clin. Ter. 2012. Vol. 163, № 2. P. 123–124.
52. Ng A. et al. Radial nerve palsy in an elite bodybuilder // Br. J. Sports Med. BMJ Publishing Group, 2003. Vol. 37, № 2. P. 185.
53. Prochaska V., Crosby L.A., Murphy R.P. High radial nerve palsy in a tennis player. // Orthop. Rev. United States, 1993. Vol. 22, № 1. P. 90–92.
54. Brown D.L., Chung K.C. Quadrangular space syndrome associated with superficial radial sensory neuropathy. // Ann. Plast. Surg. United States, 1999. Vol. 43, № 2. P. 207–210.
55. Mondelli M. et al. Mononeuropathies of the radial nerve: clinical and neurographic findings in 91 consecutive cases // J. Electromyogr. Kinesiol. Elsevier, 2005. Vol. 15, № 4. P. 377–383.
56. Masri B.A. et al. Tourniquet-induced nerve compression injuries are caused by high

pressure levels and gradients–a review of the evidence to guide safe surgical, pre-hospital and blood flow restriction usage // BMC Biomed. Eng. Springer, 2020. Vol. 2. P. 1–8.

57. Vaughan A. et al. Tourniquet use in orthopaedic surgery // Orthop. Trauma. Elsevier, 2017. Vol. 31, № 5. P. 312–315.
58. Oragui E. et al. Tourniquet use in upper limb surgery // Hand. Springer, 2011. Vol. 6, № 2. P. 165–173.
59. Latef T.J. et al. Injury of the radial nerve in the arm: a review // Cureus. Cureus Inc., 2018. Vol. 10, № 2.
60. Rauls R.B. et al. " Zone of vulnerability" for radial nerve injury: anatomic study. // J. Surg. Orthop. Adv. 2014. Vol. 23, № 2. P. 105–110.
61. Carlan D. et al. The radial nerve in the brachium: an anatomic study in human cadavers // J. Hand Surg. Am. Elsevier, 2007. Vol. 32, № 8. P. 1177–1182.
62. Hilz M.J. et al. Autonomic blockade during sinusoidal baroreflex activation proves sympathetic modulation of cerebral blood flow velocity // Stroke. 2013. Vol. 44, № 4. P. 1062–1069.
63. Chesser T.J.S., Leslie I.J. Radial nerve entrapment by the lateral intermuscular septum after trauma // J. Orthop. Trauma. LWW, 2000. Vol. 14, № 1. P. 65–66.
64. Nakamichi K., Tachibana S. Radial nerve entrapment by the lateral head of the triceps // J. Hand Surg. Am. Elsevier, 1991. Vol. 16, № 4. P. 748–750.
65. Trescot A.M., ABIPP F. Peripheral nerve entrapments: clinical diagnosis and management. Springer, 2016.
66. Lawrence T. et al. Radial tunnel syndrome: A retrospective review of 30 decompressions of the radial nerve // J. Hand Surg. Am. Sage Publications Sage UK: London, England, 1995. Vol. 20, № 4. P. 454–459.
67. Sarris I.K., Papadimitriou N.G., Sotereanos D.G. Radial tunnel syndrome // Tech. Hand Up. Extrem. Surg. LWW, 2002. Vol. 6, № 4. P. 209–212.
68. Naam N.H., Nemani S. Radial tunnel syndrome. // Orthop. Clin. North Am. United States, 2012. Vol. 43, № 4. P. 529–536.
69. Lee Y.-K., Kim Y.-I., Choy W.-S. Radial nerve compression between the brachialis and brachioradialis muscles in a manual worker: a case report // J. Hand Surg. Am. Elsevier, 2006. Vol. 31, № 5. P. 744–746.
70. Cherchel A., Zirak C., De Mey A. The humeral origin of the brachioradialis muscle: An unusual site of high radial nerve compression // J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg. Elsevier, 2013. Vol. 66, № 11. P. e325–e327.

71. Kravarski M. et al. Supernumerary brachioradialis-Anatomical variation with magnetic resonance imaging findings: A case report // World J. Orthop. Baishideng Publishing Group Inc, 2020. Vol. 11, № 9. P. 411.
72. Wheeler R., DeCastro A. Posterior Interosseous Nerve Syndrome // StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2019.
73. Hohenberger G.M. et al. Morphology of the Posterior Interosseous Nerve with Regard to Entrapment Syndrome // Indian J. Orthop. Springer, 2020. P. 1–5.
74. Debouck C., Rooze M. The arcade of Fröhse: an anatomic study // Surg. Radiol. Anat. Springer, 1995. Vol. 17, № 3. P. 245–248.
75. Maffulli N., Maffulli F. Transient entrapment neuropathy of the posterior interosseous nerve in violin players. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. BMJ Publishing Group Ltd, 1991. Vol. 54, № 1. P. 65–67.
76. Дружинин Д.С. et al. Сонографические характеристики нетравматической фокальной констрикции нерва по типу «песочных часов» // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Издательство'Медиа Сфера', 2018. Vol. 118, № 10. P. 10–13.
77. McGraw I. Isolated spontaneous posterior interosseous nerve palsy: a review of aetiology and management // J. Hand Surg. (European Vol. SAGE Publications Sage UK: London, England, 2019. Vol. 44, № 3. P. 310–316.
78. Akane M. et al. Anterior interosseous nerve and posterior interosseous nerve involvement in neuralgic amyotrophy // Clin. Neurol. Neurosurg. Elsevier, 2016. Vol. 151. P. 108–112.
79. Granata G. et al. Neuralgic Amyotrophy and Hourglass Nerve Constriction/Nerve Torsion: Two Sides of the Same Coin? A Clinical Review // Brain Sci. MDPI, 2024. Vol. 14, № 1. P. 67.
80. Дружинина Е.С. et al. Невралгическая амиотрофия у детей: клинико-инструментальный анализ 13 клинических случаев // Неврологический журнал имени ЛО Бадаляна. 2024. Vol. 5, № 3. P. 158–166.
81. Perlmutter G.S. Axillary nerve injury. // Clin. Orthop. Relat. Res. United States, 1999. № 368. P. 28–36.
82. Robinson C.M. et al. Injuries associated with traumatic anterior glenohumeral dislocations // JBJS. LWW, 2012. Vol. 94, № 1. P. 18–26.
83. Ho E. et al. Neurologic complications of surgery for anterior shoulder instability // J. shoulder Elb. Surg. Elsevier, 1999. Vol. 8, № 3. P. 266–270.
84. Burge P., Rushworth G., Watson N. Patterns of injury to the terminal branches of the brachial plexus. The place for early exploration // J. Bone Joint Surg. Br. The British

Editorial Society of Bone and Joint Surgery, 1985. Vol. 67, № 4. P. 630–634.

85. Steinmann S.P., Moran E.A. Axillary nerve injury: diagnosis and treatment // JAAOS-Journal Am. Acad. Orthop. Surg. LWW, 2001. Vol. 9, № 5. P. 328–335.
86. Flynn L.S., Wright T.W., King J.J. Quadrilateral space syndrome: a review // J. shoulder Elb. Surg. Elsevier, 2018. Vol. 27, № 5. P. 950–956.
87. Boardman 3rd N.D., Cofield R.H. Neurologic complications of shoulder surgery. // Clin. Orthop. Relat. Res. 1999. № 368. P. 44–53.
88. Yoo J.C. et al. Arthroscopic perspective of the axillary nerve in relation to the glenoid and arm position: a cadaveric study // Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Elsevier, 2007. Vol. 23, № 12. P. 1271–1277.
89. Braddom R.L., Wolfe C. Musculocutaneous nerve injury after heavy exercise. // Arch. Phys. Med. Rehabil. 1978. Vol. 59, № 6. P. 290–293.
90. Helfenstein Júnior M. Uncommon compressive neuropathies of upper limbs. // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. Netherlands, 2020. Vol. 34, № 3. P. 101516.
91. Romano N. et al. Atraumatic musculocutaneous neuropathy: A rare case caused by a proximal humeral bone spur // Radiogr. (London 1995). 2018. Vol. 24, № 4. P. e115–e117.
92. Juel V.C. et al. Isolated musculocutaneous neuropathy caused by a proximal humeral exostosis // Neurology. AAN Enterprises, 2000. Vol. 54, № 2. P. 494.
93. Inaba A., Yokota T. Isolated musculocutaneous nerve palsy during sleep. // Muscle & nerve. United States, 2003. Vol. 28, № 6. P. 773–774.
94. Papanikolaou A., Maris J., Tsampazis K. Isolated musculocutaneous nerve palsy after heavy physical activity // Inj. Extra. Elsevier Science, 2005. Vol. 36, № 11. P. 486–488.
95. Swain R. Musculocutaneous nerve entrapment: a case report. // Clin. J. Sport Med. Off. J. Can. Acad. Sport Med. United States, 1995. Vol. 5, № 3. P. 196–198.
96. Zanette G. et al. Isolated musculocutaneous nerve injury in a kickboxer. // Muscle & nerve. United States, 2015. Vol. 52, № 6. P. 1137–1139.
97. Pećina M., Bojanić I. Musculocutaneous nerve entrapment in the upper arm. // Int. Orthop. Germany, 1993. Vol. 17, № 4. P. 232–234.
98. Sotereanos D.G., Papatheodorou L.K. Compressive Neuropathies of the Upper Extremity: A Comprehensive Guide to Treatment. Springer Nature, 2020.
99. Wittenberg K.H., Adkins M.C. MR imaging of nontraumatic brachial plexopathies: frequency and spectrum of findings. // Radiogr. a Rev. Publ. Radiol. Soc. North Am. Inc. United States, 2000. Vol. 20, № 4. P. 1023–1032.
100. Massenet V., Crielaard J.M. [SUPRASCAPULAR NEUROPATHY]. // Rev. Med. Liege.

Belgium, 2016. Vol. 71, № 5. P. 242–247.

101. Santos P.S.S. dos et al. Intercostal nerve mononeuropathy: study of 14 cases. // Arq. Neuropsiquiatr. Brazil, 2005. Vol. 63, № 3B. P. 776–778.
102. Trejo-Gabriel-Galan J.M. et al. Intercostal neuropathy and pain due to pleuritis. // Pain medicine (Malden, Mass.). England, 2013. Vol. 14, № 5. P. 769–770.
103. Baron R. Post-herpetic neuralgia case study: optimizing pain control. // Eur. J. Neurol. England, 2004. Vol. 11 Suppl 1. P. 3–11.
104. Brewer R., Bedlack R., Massey E. Diabetic thoracic radiculopathy: an unusual cause of post-thoracotomy pain. // Pain. United States, 2003. Vol. 103, № 1–2. P. 221–223.
105. Fazekas D., Doroshenko M., Horn D.B. Intercostal Neuralgia. Treasure Island (FL), 2021.
106. Reshad K. et al. [A case of intercostal neuropathy (Th 2-9) due to sarcoidosis]. // Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. Japan, 1993. Vol. 31, № 11. P. 1462–1467.
107. Ergun T., Lakadamyali H. CT and MRI in the evaluation of extraspinal sciatica. // Br. J. Radiol. 2010. Vol. 83, № 993. P. 791–803.
108. Wong M., Vijayanathan S., Kirkham B. Sacroiliitis presenting as sciatica. // Rheumatology (Oxford, England). England, 2005. Vol. 44, № 10. P. 1323–1324.
109. Thomas J.E. et al. Neurogenic tumors of the sciatic nerve. A clinicopathologic study of 35 cases. // Mayo Clin. Proc. England, 1983. Vol. 58, № 10. P. 640–647.
110. McMillan H.J. et al. Pediatric sciatic neuropathy associated with neoplasms. // Muscle Nerve. United States, 2011. Vol. 43, № 2. P. 183–188.
111. Дружинин Д.С. et al. Информативность УЗИ в диагностике интраневральной периневриомы // Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко. Общество с ограниченной ответственностью" Издательская группа" Медиа Сфера", 2020. Vol. 84, № 5. P. 72–80.
112. Borvorn S., Praditphol N., Nakornchai V. Leiomyosarcoma in peripheral nerve: the first case report. // J. Med. Assoc. Thai. Thailand, 2003. Vol. 86, № 11. P. 1080–1085.
113. de Barros L.M. et al. Peripheral nerve entrapments-rare causes of a common condition: case series. // Autopsy & case reports. 2020. Vol. 10, № 2. P. e2020153.
114. Ney J.P., Shih W., Landau M.E. Sciatic neuropathy following endovascular treatment of a limb vascular malformation. // Journal of brachial plexus and peripheral nerve injury. 2006. Vol. 1. P. 8.
115. Singh R. et al. Internal iliac aneurysm presenting with lower back pain, sciatica and foot drop. // Journal of surgical case reports. 2013. Vol. 2013, № 2.
116. Fukuda H. et al. Endovascular Stent-Graft Repair of a Persistent Sciatic Artery Aneurysm.

// Ann. Vasc. Dis. 2017. Vol. 10, № 3. P. 246–249.

117. de Bruijn M.T. et al. An internal iliac artery aneurysm causing sudden buttock ischemia and nerve root compression. // Journal of vascular surgery cases. 2015. Vol. 1, № 2. P. 151–153.
118. Srinivasan J. et al. Pediatric sciatic neuropathies due to unusual vascular causes. // J. Child Neurol. United States, 2008. Vol. 23, № 7. P. 738–741.
119. Maniker A. et al. Traumatic venous varix causing sciatic neuropathy: case report. // Neurosurgery. United States, 2004. Vol. 55, № 5. P. 1224.
120. Forester N.D. et al. Ischaemic sciatic neuropathy: an important complication of embolisation of a type II endoleak. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg. England, 2002. Vol. 24, № 5. P. 462–463.
121. Kara M. et al. Deep venous thrombosis and inferior vena cava agenesis causing double crush sciatic neuropathy in Behçet's disease. // Jt. bone spine. France, 2008. Vol. 75, № 6. P. 734–736.
122. Vilos G.A., Vilos A.W., Haebe J.J. Laparoscopic findings, management, histopathology, and outcome of 25 women with cyclic leg pain. // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. United States, 2002. Vol. 9, № 2. P. 145–151.
123. Lomoro P. et al. Extrapelvic Sciatic Nerve Endometriosis, the Role of Magnetic Resonance Imaging: Case Report and Systematic Review. // J. Comput. Assist. Tomogr. United States, 2019. Vol. 43, № 6. P. 976–980.
124. Probst D., Stout A., Hunt D. Piriformis Syndrome: A Narrative Review of the Anatomy, Diagnosis, and Treatment. // PM R. United States, 2019. Vol. 11 Suppl 1. P. S54–S63.
125. Gikas P.D. et al. Post-radiation sciatic neuropathy: a case report and review of the literature. // World J. Surg. Oncol. 2008. Vol. 6. P. 130.
126. Jeon S.Y. et al. Post-radiation Piriformis Syndrome in a Cervical Cancer Patient -A Case Report-. // The Korean journal of pain. 2010. Vol. 23, № 1. P. 88–91.
127. Pérez D. et al. Cryoglobulinaemic neuropathy: a further cause of bilateral sciatic neuropathy. // Int. Arch. Med. 2008. Vol. 1, № 1. P. 18.
128. Lynch J.M., Hennessy M. HNPP presenting as sciatic neuropathy. // Journal of the peripheral nervous system : JPNS. United States, 2005. Vol. 10, № 1. P. 1–2.
129. al Hakim M., Katirji B. Femoral mononeuropathy induced by the lithotomy position: a report of 5 cases with a review of literature. // Muscle Nerve. United States, 1993. Vol. 16, № 9. P. 891–895.
130. Sawyer R.J. et al. Peripheral nerve injuries associated with anaesthesia. // Anaesthesia.

England, 2000. Vol. 55, № 10. P. 980–991.

131. Flanigan R.M., DiGiovanni B.F. Peripheral nerve entrapments of the lower leg, ankle, and foot. // Foot Ankle Clin. United States, 2011. Vol. 16, № 2. P. 255–274.
132. Mulligan E.P., McCain K. Common fibular (peroneal) neuropathy as the result of a ganglion cyst. // J. Orthop. Sports Phys. Ther. United States, 2012. Vol. 42, № 12. P. 1051.
133. Erdil M. et al. A rare cause of deep peroneal nerve palsy due to compression of synovial cyst - Case report. // Int. J. Surg. Case Rep. 2013. Vol. 4, № 5. P. 515–517.
134. Yamamoto N., Koyano K. Neurovascular compression of the common peroneal nerve by varicose veins. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg. England, 2004. Vol. 28, № 3. P. 335–338.
135. Mahitchi E., Van Linthoudt D. [Schwannoma of the deep peroneal nerve. An unusual presentation in rheumatology]. // Praxis (Bern. 1994). Switzerland, 2007. Vol. 96, № 3. P. 69–72.
136. Cebesoy O. et al. A case of isolated giant plexiform neurofibroma involving all branches of the common peroneal nerve. // Arch. Orthop. Trauma Surg. Germany, 2007. Vol. 127, № 8. P. 709–712.
137. Gloobe H., Chain D. Fibular fibrous arch. Anatomical considerations in fibular tunnel syndrome. // Acta Anat. (Basel). Switzerland, 1973. Vol. 85, № 1. P. 84–87.
138. Babayev M., Bodack M.P., Creatura C. Common peroneal neuropathy secondary to squatting during childbirth. // Obstet. Gynecol. United States, 1998. Vol. 91, № 5 Pt 2. P. 830–832.
139. Cruz-Martinez A., Arpa J., Palau F. Peroneal neuropathy after weight loss. // J. Peripher. Nerv. Syst. United States, 2000. Vol. 5, № 2. P. 101–105.
140. Shahar E., Landau E., Genizi J. Adolescence peroneal neuropathy associated with rapid marked weight reduction: case report and literature review. // Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc. England, 2007. Vol. 11, № 1. P. 50–54.
141. Stamboulis E., Vassilopoulos D., Kalfakis N. Symptomatic focal mononeuropathies in diabetic patients: increased or not? // J. Neurol. Germany, 2005. Vol. 252, № 4. P. 448–452.
142. Oh S.J. et al. Distal sensory nerve conduction of the superficial peroneal nerve: new method and its clinical application. // Muscle Nerve. United States, 2001. Vol. 24, № 5. P. 689–694.
143. Reade B.M., Longo D.C., Keller M.C. Tarsal tunnel syndrome. // Clin. Podiatr. Med. Surg. United States, 2001. Vol. 18, № 3. P. 395–408.
144. Park T.A., Del Toro D.R. The medial calcaneal nerve: anatomy and nerve conduction

technique. // Muscle Nerve. United States, 1995. Vol. 18, № 1. P. 32–38.

145. Jain S., Mannan K. The diagnosis and management of Morton's neuroma: a literature review. // Foot Ankle Spec. United States, 2013. Vol. 6, № 4. P. 307–317.
146. Hassouna H., Singh D. Morton's metatarsalgia: pathogenesis, aetiology and current management. // Acta Orthop. Belg. Belgium, 2005. Vol. 71, № 6. P. 646–655.
147. Vázquez M.T. et al. Femoral nerve entrapment: a new insight. // Clin. Anat. United States, 2007. Vol. 20, № 2. P. 175–179.
148. Meadows J.R., Finnoff J.T. Lower extremity nerve entrapments in athletes. // Curr. Sports Med. Rep. United States, 2014. Vol. 13, № 5. P. 299–306.
149. Busis N.A. Femoral and obturator neuropathies. // Neurol. Clin. United States, 1999. Vol. 17, № 3. P. 633–653, vii.
150. Olesen L.L. Femoral neuropathy secondary to anticoagulation. // J. Intern. Med. England, 1989. Vol. 226, № 4. P. 279–280.
151. Parmer S.S. et al. Femoral neuropathy following retroperitoneal hemorrhage: case series and review of the literature. // Ann. Vasc. Surg. Netherlands, 2006. Vol. 20, № 4. P. 536–540.
152. Peirce C., O'Brien C., O'Herlihy C. Postpartum femoral neuropathy following spontaneous vaginal delivery. // J. Obstet. Gynaecol. J. Inst. Obstet. Gynaecol. England, 2010. Vol. 30, № 2. P. 203–204.
153. Schmid A.B., Fundaun J., Tampin B. Entrapment neuropathies: a contemporary approach to pathophysiology, clinical assessment, and management. // Pain reports. 2020. Vol. 5, № 4. P. e829.
154. Azuelos A., Corò L., Alexandre A. Femoral nerve entrapment. // Acta Neurochir. Suppl. Austria, 2005. Vol. 92. P. 61–62.
155. Olsson Y. Microenvironment of the peripheral nervous system under normal and pathological conditions. // Crit. Rev. Neurobiol. United States, 1990. Vol. 5, № 3. P. 265–311.
156. Gooding M.S., Evangelista V., Pereira L. Carpal Tunnel Syndrome and Meralgia Paresthetica in Pregnancy. // Obstet. Gynecol. Surv. United States, 2020. Vol. 75, № 2. P. 121–126.
157. Ivins G.K. Meralgia paresthetica, the elusive diagnosis: clinical experience with 14 adult patients. // Ann. Surg. 2000. Vol. 232, № 2. P. 281–286.
158. LeBlanc K.E., Cestia W. Carpal tunnel syndrome. // Am. Fam. Physician. United States, 2011. Vol. 83, № 8. P. 952–958.

159. Aygül R. et al. Sensitivities of conventional and new electrophysiological techniques in carpal tunnel syndrome and their relationship to body mass index // J. Brachial Plex. Peripher. Nerve Inj. BioMed Central, 2009. Vol. 4, № 1. P. 1–7.
160. Kothari M.J., Shefner J.M., Eichler A.F. Carpal tunnel syndrome: Clinical manifestations and diagnosis // UpTodate [Online].[cited 2015 Sep 15]. 2019.
161. Osterman M., Ilyas A.M., Matzon J.L. Carpal tunnel syndrome in pregnancy. // Orthop. Clin. North Am. 2012. Vol. 43, № 4. P. 515–520.
162. Asheghan M. et al. The prevalence of pronator teres among patients with carpal tunnel syndrome: Cross-sectional study // Int. J. Biomed. Sci. IJBS. Master Publishing Group, 2016. Vol. 12, № 3. P. 89.
163. Kiloh L.G., Nevin S. Isolated neuritis of the anterior interosseous nerve // Br. Med. J. BMJ Publishing Group, 1952. Vol. 1, № 4763. P. 850.
164. Seki M., Nakamura H., Kono H. Neurolysis is not required for young patients with a spontaneous palsy of the anterior interosseous nerve: retrospective analysis of cases managed non-operatively // J. Bone Joint Surg. Br. The British Editorial Society of Bone and Joint Surgery, 2006. Vol. 88, № 12. P. 1606–1609.
165. Assmus H. et al. Cubital tunnel syndrome–a review and management guidelines // Cent. Eur. Neurosurgery-Zentralblatt für Neurochir. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart· New York, 2011. Vol. 72, № 02. P. 90–98.
166. Mondelli M. et al. Incidence of ulnar neuropathy at the elbow in the province of Siena (Italy) // J. Neurol. Sci. Elsevier, 2005. Vol. 234, № 1–2. P. 5–10.
167. Latinovic R., Gulliford M.C., Hughes R.A.C. Incidence of common compressive neuropathies in primary care // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. BMJ Publishing Group Ltd, 2006. Vol. 77, № 2. P. 263–265.
168. Kuhlman K.A., Batley R.J. Bilateral musculocutaneous nerve palsy. A case report. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. United States, 1996. Vol. 75, № 3. P. 227–231.
169. Memon A.B. et al. Suprascapular neuropathy: A review of 87 cases. // Muscle Nerve. United States, 2019. Vol. 60, № 3. P. 250–253.
170. Konstantinou K., Dunn K.M. Sciatica: review of epidemiological studies and prevalence estimates. // Spine (Phila. Pa. 1976). United States, 2008. Vol. 33, № 22. P. 2464–2472.
171. Alshami A.M. et al. Strain in the tibial and plantar nerves with foot and ankle movements and the influence of adjacent joint positions. // J. Appl. Biomech. United States, 2008. Vol. 24, № 4. P. 368–376.
172. Hendrix C.L. et al. Entrapment neuropathy: the etiology of intractable chronic heel pain

syndrome. // J. foot ankle Surg. Off. Publ. Am. Coll. Foot Ankle Surg. United States, 1998. Vol. 37, № 4. P. 273–279.

173. Coffey R., Gupta V. Meralgia Paresthetica. Treasure Island (FL), 2021.
174. Goldberg B.J., Light T.R., Blair S.J. Ulnar neuropathy at the elbow: results of medial epicondylectomy // J. Hand Surg. Am. Elsevier, 1989. Vol. 14, № 2. P. 182–188.
175. Dellon A.L. Review of treatment results for ulnar nerve entrapment at the elbow // J. Hand Surg. Am. Elsevier, 1989. Vol. 14, № 4. P. 688–700.
176. Ghaly B., Ghaly S. The Use of Neuromuscular Ultrasound and NCS/EMG Testing in the Differential Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome and Radiculopathy // Neurodiagn. J. Taylor & Francis, 2019. Vol. 59, № 1. P. 23–33.
177. Lamberti P.M., Light T.R. Carpal tunnel syndrome in children // Hand Clin. Hand Clin, 2002. Vol. 18, № 2. P. 331–337.
178. Davis L., Vedanarayanan V. V. Carpal tunnel syndrome in children // Pediatr. Neurol. Pediatr Neurol, 2014. Vol. 50, № 1. P. 57–59.
179. Moradi A., Ebrahimzadeh M.H., Jupiter J.B. Radial tunnel syndrome, diagnostic and treatment dilemma // Arch. Bone Jt. Surg. Mashhad University of Medical Sciences, 2015. Vol. 3, № 3. P. 156.
180. Wang L.H., Weiss M.D. Anatomical, clinical, and electrodiagnostic features of radial neuropathies // Phys. Med. Rehabil. Clin. Elsevier, 2013. Vol. 24, № 1. P. 33–47.
181. Kesserwani H. Cheiralgia Paresthetica or Superficial Radial Sensory Mononeuropathy: A Simple Diagnosis, A Simple Solution, and a Side Note on the Pathophysiology of the Tinel Sign // Cureus. Cureus Inc., 2020. Vol. 12, № 9.
182. Landau M.E. et al. Neuralgic amyotrophy manifested by severe axillary mononeuropathy limited only to the anterior branch // Muscle Nerve. Wiley Online Library, 2015. Vol. 52, № 1. P. 143–145.
183. Collin P. et al. Neuropathy of the suprascapular nerve and massive rotator cuff tears: a prospective electromyographic study. // J. shoulder Elb. Surg. United States, 2014. Vol. 23, № 1. P. 28–34.
184. Rengachary S.S. et al. Suprascapular entrapment neuropathy: a clinical, anatomical, and comparative study. Part 2: anatomical study. // Neurosurgery. United States, 1979. Vol. 5, № 4. P. 447–451.
185. Shi L.L. et al. Association of suprascapular neuropathy with rotator cuff tendon tears and fatty degeneration. // J. shoulder Elb. Surg. United States, 2014. Vol. 23, № 3. P. 339–346.
186. Pejkova S. et al. Brachial Plexus Injuries-Review of the Anatomy and the Treatment

Options. // Contrib. 2021. Vol. 42, № 1.

187. Distad B.J., Weiss M.D. Clinical and electrodiagnostic features of sciatic neuropathies. // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. United States, 2013. Vol. 24, № 1. P. 107–120.
188. Poage C., Roth C., Scott B. Peroneal Nerve Palsy: Evaluation and Management. // J. Am. Acad. Orthop. Surg. United States, 2016. Vol. 24, № 1. P. 1–10.
189. Marciniak C. et al. Practice parameter: utility of electrodiagnostic techniques in evaluating patients with suspected peroneal neuropathy: an evidence-based review. // Muscle Nerve. United States, 2005. Vol. 31, № 4. P. 520–527.
190. Зимакова Т.В. et al. Бедренная невропатия // Практическая медицина. Общество с ограниченной ответственностью «Практика», 2012. № 2 (57).
191. Sanjaya A. Meralgia paresthetica: finding an effective cure. // Postgrad. Med. England, 2020. Vol. 132, № 1. P. 1–6.
192. Давыдов О.С. et al. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли // Российский журнал боли. Закрытое акционерное общество" РКИ Соверо пресс", 2018. № 4. P. 5–41.
193. Roll S.C. et al. Screening for carpal tunnel syndrome using sonography // J. Ultrasound Med. Wiley Online Library, 2011. Vol. 30, № 12. P. 1657–1667.
194. Юсупова Д.Г. et al. Валидация Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома (Boston Carpal tunnel Questionnaire) в России // Нервно-мышечные болезни. Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «АБВ-пресс», 2018. Vol. 8, № 1.
195. Levine D.W. et al. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. // J. Bone Joint Surg. Am. United States, 1993. Vol. 75, № 11. P. 1585–1592.
196. Hartz C.R. et al. The pronator teres syndrome: compressive neuropathy of the median nerve // J Bone Jt. Surg Am. 1981. Vol. 63, № 6. P. 885–890.
197. Pham M. et al. Anterior interosseous nerve syndrome: fascicular motor lesions of median nerve trunk // Neurology. AAN Enterprises, 2014. Vol. 82, № 7. P. 598–606.
198. Krishnan K. et al. Anterior interosseous nerve syndrome reconsidered: a critical analysis review // journals.lww.comKR Krishnan, DB Sneag, JH Feinberg, SW WolfeJBJS Rev. 2020•journals.lww.com.
199. Kohara N. Clinical and electrophysiological findings in carpal tunnel syndrome // Brain nerve= Shinkei kenkyu no shinpo. 2007. Vol. 59, № 11. P. 1229–1238.

200. Ходулев В.И., Нечипуренко Н.И. Компрессионно-ишемические невропатии: анатомо-морфологические особенности, патофизиологические паттерны, клиника // Медицинские новости. Частное издательское унитарное предприятие «ЮпокомИнфоМед», 2018. № 1 (280).
201. Calfee R.P. et al. Clinical assessment of the ulnar nerve at the elbow: reliability of instability testing and the association of hypermobility with clinical symptoms // J. Bone Jt. Surgery. Am. Vol. Journal of Bone and Joint Surgery, Inc., 2010. Vol. 92, № 17. P. 2801.
202. Hangge P. et al. Quadrilateral Space Syndrome: Diagnosis and Clinical Management // Journal of Clinical Medicine. 2018. Vol. 7, № 4. P. 86.
203. Kissel J.A., Leonardelli C. Isolated musculocutaneous neuropathy: a case report // J. Can. Chiropr. Assoc. The Canadian Chiropractic Association, 2019. Vol. 63, № 3. P. 162.
204. Hopayian K., Danielyan A. Four symptoms define the piriformis syndrome: an updated systematic review of its clinical features. // Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol. France, 2018. Vol. 28, № 2. P. 155–164.
205. Feinberg J.H. et al. Electrodiagnostic evidence of suprascapular nerve recovery after decompression. // Muscle Nerve. United States, 2019. Vol. 59, № 2. P. 247–249.
206. Hollis M.H., Lemay D.E. Nerve entrapment syndromes of the lower extremity: Medscape; 2012.
207. Kuntzer T., van Melle G., Regli F. Clinical and prognostic features in unilateral femoral neuropathies. // Muscle Nerve. United States, 1997. Vol. 20, № 2. P. 205–211.
208. Bowley M.P., Doughty C.T. Entrapment Neuropathies of the Lower Extremity. // Med. Clin. North Am. United States, 2019. Vol. 103, № 2. P. 371–382.
209. Никитин С.С. et al. Особенности диагностики синдрома карпального канала с помощью электромиографии и ультразвукового исследования // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр …, 2013. Vol. 7, № 4.
210. Копьёва В., … К.В.-В.С., 2018 undefined. Возрастные изменения морфометрических показателей миелиновых нервных волокон бедренно-полового нерва // cyberleninka.ruВМ Копьёва, КН Вишневская, НИ ЕрмаковаВестник Смоленской государственной медицинской академии, 2018•cyberleninka.ru.
211. Beekman R. et al. The diagnostic value of provocative clinical tests in ulnar neuropathy at the elbow is marginal // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. BMJ Publishing Group Ltd, 2009. Vol. 80, № 12. P. 1369–1374.
212. Bertelli J.A., Ghizoni M.F. Abduction in internal rotation: a test for the diagnosis of axillary

nerve palsy // J. Hand Surg. Am. Elsevier, 2011. Vol. 36, № 12. P. 2017–2023.

213. Longstreth G.F. Carnett's Legacy: Raising Legs and Raising Awareness of an Often Misdiagnosed Syndrome. // Digestive diseases and sciences. United States, 2016. Vol. 61, № 2. P. 337–339.
214. Alanazy M.H. Clinical and electrophysiological evaluation of carpal tunnel syndrome: approach and pitfalls. // Neurosciences (Riyadh). 2017. Vol. 22, № 3. P. 169–180.
215. Stevens J.C. et al. Symptoms of 100 patients with electromyographically verified carpal tunnel syndrome // Muscle Nerve. Wiley Online Library, 1999. Vol. 22, № 10. P. 1448–1456.
216. Robinson L.R., Micklesen P.J., Wang L. Optimizing the number of tests for carpal tunnel syndrome // Muscle Nerve Off. J. Am. Assoc. Electrodiagn. Med. Wiley Online Library, 2000. Vol. 23, № 12. P. 1880–1882.
217. Савицкая Н.Г. et al. Электронейромиография в диагностике запястного туннельного синдрома // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр …, 2011. Vol. 5, № 2.
218. Sharma R. et al. Bilateral carpal tunnel syndrome in two children: common manifestation of an uncommon disease // karger.comR Sharma, S Ramachandran, D Bhat, PS Bind. BI DeviPediatric Neurosurgery, 2014•karger.com. S. Karger AG, 2018. Vol. 49, № 5. P. 300–302.
219. Dididze M., Al S. Pronator teres syndrome. 2018.
220. Afshar A. Pronator syndrome due to Schwannoma // J. Hand Microsurg. Springer, 2015. Vol. 7, № 1. P. 119–122.
221. Olehnik W.K., Manske P.R., Szerzinski J. Median nerve compression in the proximal forearm // J. Hand Surg. Am. Elsevier, 1994. Vol. 19, № 1. P. 121–126.
222. Шток А.В. Возможности высокоразрешающего ультразвукового сканирования в диагностике состояния структур карпального канала при развитии туннельного синдрома // Ультразвуковая и функциональная диагностика. Общество с ограниченной ответственностью" Видар", 2009. № 4. P. 47–59.
223. Kowalska B., Sudoł-Szopińska I. Ultrasound assessment on selected peripheral nerve pathologies. Part I: entrapment neuropathies of the upper limb–excluding carpal tunnel syndrome // J. Ultrason. Polish Ultrasound Society, 2012. Vol. 12, № 50. P. 307.
224. Sneag D.B. et al. Fascicular constrictions above elbow typify anterior interosseous nerve syndrome // Muscle Nerve. Wiley Online Library, 2020. Vol. 61, № 3. P. 301–310.

225. Малецкий Э.Ю. et al. Измерение периферических нервов: сопоставление ультразвуковых, магнитно-резонансных и интраоперационных данных // Медицинская визуализация. 2015. № 2. P. 78–86.
226. Ng A.W.H. et al. MRI criteria for diagnosis and predicting severity of carpal tunnel syndrome // Skeletal Radiol. Springer, 2020. Vol. 49, № 3. P. 397–405.
227. Maldonado A.A. et al. Reinterpretation of electrodiagnostic studies and magnetic resonance imaging scans in patients with nontraumatic “isolated” anterior interosseous nerve palsy // Plast. Reconstr. Surg. LWW, 2016. Vol. 138, № 5. P. 1033–1039.
228. Grainger A., Campbell R.S., Stothard J. Anterior interosseous nerve syndrome: appearance at MR imaging in three cases. // Radiology. 1998. Vol. 208, № 2. P. 381–384.
229. Dunn A.J., Salonen D.C., Anastakis D.J. MR imaging findings of anterior interosseous nerve lesions // Skeletal Radiol. Springer, 2007. Vol. 36, № 12. P. 1155–1162.
230. Campbell W.W., Pridgeon R.M., Sahni K.S. Short segment incremental studies in the evaluation of ulnar neuropathy at the elbow // Muscle Nerve Off. J. Am. Assoc. Electrodiagn. Med. Wiley Online Library, 1992. Vol. 15, № 9. P. 1050–1054.
231. Visser L.H., Beekman R., Franssen H. Short-segment nerve conduction studies in ulnar neuropathy at the elbow // Muscle Nerve Off. J. Am. Assoc. Electrodiagn. Med. Wiley Online Library, 2005. Vol. 31, № 3. P. 331–338.
232. Beekman R. et al. Clinical, electrodiagnostic, and sonographic studies in ulnar neuropathy at the elbow. // Muscle Nerve. United States, 2004. Vol. 30, № 2. P. 202–208.
233. Kothari M.J., Heistand M., Rutkove S.B. Three ulnar nerve conduction studies in patients with ulnar neuropathy at the elbow. // Arch. Phys. Med. Rehabil. United States, 1998. Vol. 79, № 1. P. 87–89.
234. Raynor E.M. et al. Sensory and mixed nerve conduction studies in the evaluation of ulnar neuropathy at the elbow. // Muscle Nerve. United States, 1994. Vol. 17, № 7. P. 785–792.
235. David P., Barbara S. Electromyography and Neuromuscular Disorders // Electromyography and Neuromuscular Disorders. 2013. i–iii p.
236. Beekman R., Visser L.H., Verhagen W.I. Ultrasonography in ulnar neuropathy at the elbow: a critical review. // Muscle Nerve. United States, 2011. Vol. 43, № 5. P. 627–635.
237. Ellegaard H.R. et al. High-resolution ultrasound in ulnar neuropathy at the elbow: A prospective study. // Muscle Nerve. United States, 2015. Vol. 52, № 5. P. 759–766.
238. Chang K.-V. et al. Ulnar Nerve Cross-Sectional Area for the Diagnosis of Cubital Tunnel Syndrome: A Meta-Analysis of Ultrasonographic Measurements. // Arch. Phys. Med. Rehabil. United States, 2018. Vol. 99, № 4. P. 743–757.

239. Chen I.-J. et al. Ultrasound Parameters Other Than the Direct Measurement of Ulnar Nerve Size for Diagnosing Cubital Tunnel Syndrome: A Systemic Review and Meta-analysis. // Arch. Phys. Med. Rehabil. United States, 2019. Vol. 100, № 6. P. 1114–1130.
240. Andreisek G. et al. Peripheral neuropathies of the median, radial, and ulnar nerves: MR imaging features // Radiographics. Radiological Society of North America, 2006. Vol. 26, № 5. P. 1267–1287.
241. Bäumer P. et al. Ulnar neuropathy at the elbow: MR neurography—nerve T2 signal increase and caliber // Radiology. Radiological Society of North America, Inc., 2011. Vol. 260, № 1. P. 199–206.
242. Britz G.W. et al. Ulnar Nerve Entrapment at the Elbow: Correlation of Magnetic1 Resonance Imaging, Clinical, Electrodiagnostic, and Intraoperative Findings // Neurosurgery. Oxford University Press, 1996. Vol. 38, № 3. P. 458–465.
243. Vucic S. et al. Utility of magnetic resonance imaging in diagnosing ulnarneuropathy at the elbow // Clin. Neurophysiol. Elsevier, 2006. Vol. 117, № 3. P. 590–595.
244. Kupfer D.M. et al. Differential latency testing: a more sensitive test for radial tunnel syndrome // J. Hand Surg. Am. Elsevier, 1998. Vol. 23, № 5. P. 859–864.
245. Bevelaqua A.-C. et al. Posterior interosseous neuropathy: electrodiagnostic evaluation // HSS Journal®. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, 2012. Vol. 8, № 2. P. 184–189.
246. Karabay N. et al. Ultrasonographic evaluation of the iatrogenic peripheral nerve injuries in upper extremity // Eur. J. Radiol. Elsevier, 2010. Vol. 73, № 2. P. 234–240.
247. Babaei-Ghazani A. et al. Ultrasonographic reference values for the deep branch of the radial nerve at the arcade of Frohse // J. Ultrasound. Springer, 2018. Vol. 21, № 3. P. 225–231.
248. Ong C. et al. Sonographic diagnosis of posterior interosseous nerve entrapment syndrome // Radiol. case reports. Elsevier, 2007. Vol. 2, № 1. P. 1–4.
249. Posadzy-Dziedzic M., Molini L., Bianchi S. Sonographic findings of parosteal lipoma of the radius causing posterior interosseous nerve compression with radiographic and magnetic resonance imaging correlation // J. Ultrasound Med. Wiley Online Library, 2011. Vol. 30, № 7. P. 1033–1036.
250. Visser C.P.J. et al. The incidence of nerve injury in anterior dislocation of the shoulder and its influence on functional recovery: a prospective clinical and EMG study // J. Bone Joint Surg. Br. The British Editorial Society of Bone and Joint Surgery, 1999. Vol. 81, № 4. P. 679–685.
251. Madhuri D., Anupam S. Electrodiagnosis of quadrilateral space syndrome: a case report //

Indian J. Phys. Med. Rehabil. 2013. Vol. 24. P. 104–105.

252. Cothran Jr R.L., Helms C. Quadrilateral space syndrome: incidence of imaging findings in a population referred for MRI of the shoulder // Am. J. Roentgenol. Am Roentgen Ray Soc, 2005. Vol. 184, № 3. P. 989–992.
253. Merrell C.A., Merrell K.L. A variation of musculocutaneous neuropathy: implications for electromyographers // PM&R. Wiley Online Library, 2010. Vol. 2, № 8. P. 780–782.
254. Spindler H.A., Felsenthal G. Sensory conduction in the musculocutaneous nerve. // Arch. Phys. Med. Rehabil. United States, 1978. Vol. 59, № 1. P. 20–23.
255. Дружинин Д.С. et al. Феномен фокальной констрикции периферического нерва: обзор литературы // Нервно-мышечные болезни. Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «АБВ-пресс», 2019. Vol. 9, № 1.
256. Chang K.-V. et al. Ultrasound Imaging for the Cutaneous Nerves of the Extremities and Relevant Entrapment Syndromes: From Anatomy to Clinical Implications. // J. Clin. Med. 2018. Vol. 7, № 11.
257. Katsuura Y. et al. MRI diagnosis of suprascapular neuropathy using spinoglenoid notch distension. // Radiol. Med. Italy, 2019. Vol. 124, № 7. P. 643–652.
258. Zeiss J. et al. MRI of suprascapular neuropathy in a weight lifter. // J. Comput. Assist. Tomogr. United States, 1993. Vol. 17, № 2. P. 303–308.
259. Igielska-Bela B., Baczkowski B., Flisikowski K. Shoulder Ultrasound in the Diagnosis of the Suprascapular Neuropathy in Athletes. // Open Med. (Warsaw, Poland). 2020. Vol. 15. P. 147–151.
260. Chen Y., Haacke E.M., Li J. Peripheral nerve magnetic resonance imaging. // F1000Research. 2019. Vol. 8.
261. Wu W.-T. et al. Ultrasound Imaging for a Rare Cause of Sciatica: A Schwannoma of the Sciatic Nerve. // Cureus. 2020. Vol. 12, № 5. P. e8214.
262. Grant T.H. et al. Sonographic evaluation of common peroneal neuropathy in patients with foot drop. // J. ultrasound Med. Off. J. Am. Inst. Ultrasound Med. England, 2015. Vol. 34, № 4. P. 705–711.
263. Donovan A., Rosenberg Z.S., Cavalcanti C.F. MR imaging of entrapment neuropathies of the lower extremity. Part 2. The knee, leg, ankle, and foot. // Radiogr. a Rev. Publ. Radiol. Soc. North Am. Inc. United States, 2010. Vol. 30, № 4. P. 1001–1019.
264. Gould J.S. Tarsal tunnel syndrome // Foot Ankle Clin. Foot Ankle Clin, 2011. Vol. 16, № 2. P. 275–286.
265. Deleu P.A. et al. Anatomical characteristics of the flexor digitorum accessorius longus

muscle and their relevance to tarsal tunnel syndrome a systematic review // J. Am. Podiatr. Med. Assoc. J Am Podiatr Med Assoc, 2015. Vol. 105, № 4. P. 344–355.

266. Bhatia M., Thomson L. Morton's neuroma - Current concepts review // J. Clin. Orthop. trauma. J Clin Orthop Trauma, 2020. Vol. 11, № 3. P. 406–409.
267. Craig A. Entrapment neuropathies of the lower extremity. // PM R. United States, 2013. Vol. 5, № 5 Suppl. P. S31-40.
268. Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. Oxford university press, 2001.
269. Команцев В.Н., Архиреев А.Ю., Власенко А.Н. Алгоритмы клинико-электромиографической диагностики повреждений периферических нервов для неврологов и миографистов // СПб Изд-во Система. 2007.
270. Gruber H. et al. High-resolution ultrasound of peripheral neurogenic tumors. // Eur. Radiol. Germany, 2007. Vol. 17, № 11. P. 2880–2888.
271. Rusu G.M., Curcean A.D., Dudea S.M. Ultrasound and magnetic resonance imaging evaluation of the femoral and sciatic nerves. A study of healthy volunteers // Med. Pharm. Reports. Universty of Medicine and Pharmacy of Cluj-Napoca, Romania, 2020. Vol. 93, № 4. P. 357.
272. Gallardo E., Noto Y., Simon N.G. Ultrasound in the diagnosis of peripheral neuropathy: structure meets function in the neuromuscular clinic // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. BMJ Publishing Group Ltd, 2015. Vol. 86, № 10. P. 1066–1074.
273. Hof J.J. et al. What's new in MRI of peripheral nerve entrapment? // Neurosurg. Clin. N. Am. United States, 2008. Vol. 19, № 4. P. 583–595, vi.
274. Chhabra A., Faridian-Aragh N. High-resolution 3-T MR neurography of femoral neuropathy. // AJR. Am. J. Roentgenol. United States, 2012. Vol. 198, № 1. P. 3–10.
275. Petchprapa C.N. et al. MR imaging of entrapment neuropathies of the lower extremity. Part 1. The pelvis and hip. // Radiogr. a Rev. Publ. Radiol. Soc. North Am. Inc. United States, 2010. Vol. 30, № 4. P. 983–1000.
276. Harney D., Patijn J. Meralgia paresthetica: diagnosis and management strategies. // Pain Med. England, 2007. Vol. 8, № 8. P. 669–677.
277. Page M.J. et al. Splinting for carpal tunnel syndrome // Cochrane Database Syst. Rev. John Wiley & Sons, Ltd, 2012. № 7.
278. Burke D.T. et al. Splinting for carpal tunnel syndrome: in search of the optimal angle // Arch. Phys. Med. Rehabil. Elsevier, 1994. Vol. 75, № 11. P. 1241–1244.
279. Atroshi I. et al. Methylprednisolone injections for the carpal tunnel syndrome: a

randomized, placebo-controlled trial // Ann. Intern. Med. American College of Physicians, 2013. Vol. 159, № 5. P. 309–317.

280. O'Gradaigh D., Merry P. Corticosteroid injection for the treatment of carpal tunnel syndrome // Ann. Rheum. Dis. BMJ Publishing Group, 2000. Vol. 59, № 11. P. 918.
281. Girlanda P. et al. Local steroid treatment in idiopathic carpal tunnel syndrome short-and long-term efficacy // J. Neurol. Springer, 1993. Vol. 240, № 3. P. 187–190.
282. Phalen G.S. The Carpal-Tunnel Syndrome: SEVENTEEN YEARS'EXPERIENCE IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SIX HUNDRED FIFTY-FOUR HANDS // JBJS. LWW, 1966. Vol. 48, № 2. P. 211–228.
283. Karadas Ö. et al. The effectiveness of triamcinolone acetonide vs. procaine hydrochloride injection in the management of carpal tunnel syndrome: a double-blind randomized clinical trial // Am. J. Phys. Med. Rehabil. LWW, 2011. Vol. 90, № 4. P. 287–292.
284. Chen P.-C. et al. A Bayesian network meta-analysis: comparing the clinical effectiveness of local corticosteroid injections using different treatment strategies for carpal tunnel syndrome // BMC Musculoskelet. Disord. Springer, 2015. Vol. 16, № 1. P. 1–16.
285. Huisstede B.M. et al. Effectiveness of oral pain medication and corticosteroid injections for carpal tunnel syndrome: a systematic review // Arch. Phys. Med. Rehabil. Elsevier, 2018. Vol. 99, № 8. P. 1609–1622.
286. van Eijk J.J.J. et al. Evaluation of prednisolone treatment in the acute phase of neuralgic amyotrophy: an observational study. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. England, 2009. Vol. 80, № 10. P. 1120–1124.
287. Johnson N.E. et al. Rapid resolution of severe neuralgic amyotrophy after treatment with corticosteroids and intravenous immunoglobulin. // Muscle & nerve. United States, 2011. Vol. 44, № 2. P. 304–305.
288. Mowlavi A. et al. The management of cubital tunnel syndrome: a meta-analysis of clinical studies // Plast. Reconstr. Surg. LWW, 2000. Vol. 106, № 2. P. 327–334.
289. Dellon A.L., Hament W., Gittelshon A. Nonoperative management of cubital tunnel syndrome: an 8-year prospective study // Neurology. AAN Enterprises, 1993. Vol. 43, № 9. P. 1673.
290. Seror P. Treatment of ulnar nerve palsy at the elbow with a night splint // J. Bone Joint Surg. Br. The British Editorial Society of Bone and Joint Surgery, 1993. Vol. 75, № 2. P. 322–327.
291. Shah C.M. et al. Outcomes of rigid night splinting and activity modification in the treatment of cubital tunnel syndrome // J. Hand Surg. Am. Elsevier, 2013. Vol. 38, № 6. P. 1125–

1130.

292. Szabo R.M., Kwak C. Natural history and conservative management of cubital tunnel syndrome // Hand Clin. Elsevier, 2007. Vol. 23, № 3. P. 311–318.
293. Shamrock A.G. Radial Tunnel Syndrome. 2020.
294. Lubahn J.D., Cermak M.B. Uncommon nerve compression syndromes of the upper extremity // JAAOS-Journal Am. Acad. Orthop. Surg. LWW, 1998. Vol. 6, № 6. P. 378–386.
295. Cleary C.K. Management of radial tunnel syndrome: a therapist's clinical perspective // J. Hand Ther. Elsevier, 2006. Vol. 19, № 2. P. 186–191.
296. Meng S. et al. Ultrasound and anatomical correlation of the radial nerve at the arcade of Frohse // Muscle Nerve. Wiley Online Library, 2015. Vol. 51, № 6. P. 853–858.
297. Gabriel E.M., Villavicencio A.T., Friedman A.H. Evaluation and surgical repair of brachial plexus injuries // Seminars in Neurosurgery. Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New …, 2001. Vol. 12, № 01. P. 29–48.
298. Lynch N.M. et al. Neurologic complications after total shoulder arthroplasty // J. shoulder Elb. Surg. Elsevier, 1996. Vol. 5, № 1. P. 53–61.
299. Bohsali K.I., Wirth M.A., Rockwood Jr C.A. Complications of total shoulder arthroplasty // JBJS. LWW, 2006. Vol. 88, № 10. P. 2279–2292.
300. Finnerup N.B. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. Elsevier, 2015. Vol. 14, № 2. P. 162–173.
301. Abd-Elsayed A., Lee S., Jackson M. Radiofrequency Ablation for Treating Resistant Intercostal Neuralgia. // The Ochsner journal. 2018. Vol. 18, № 1. P. 91–93.
302. Finnoff J.T., Hurdle M.F.B., Smith J. Accuracy of ultrasound-guided versus fluoroscopically guided contrast-controlled piriformis injections: a cadaveric study. // J. ultrasound Med. Off. J. Am. Inst. Ultrasound Med. England, 2008. Vol. 27, № 8. P. 1157–1163.
303. Fishman L.M., Anderson C., Rosner B. BOTOX and physical therapy in the treatment of piriformis syndrome. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. United States, 2002. Vol. 81, № 12. P. 936–942.
304. Anekar A.A., Cascella M. WHO Analgesic ladder // StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2020.
305. Kirksey M.A. et al. Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: a systematic qualitative review // PLoS One. Public Library of Science, 2015. Vol. 10, № 9. P. e0137312.

306. Aguirre J. et al. The role of continuous peripheral nerve blocks. // Anesthesiol. Res. Pract. 2012. Vol. 2012. P. 560879.
307. Chang M.C. Efficacy of Pulsed Radiofrequency Stimulation in Patients with Peripheral Neuropathic Pain: A Narrative Review. // Pain Physician. United States, 2018. Vol. 21, № 3. P. E225–E234.
308. Trent A.R., Chopra P., Jain A. Peripheral Nerve Stimulator. Treasure Island (FL), 2021.
309. Tagliafico A. et al. Ultrasound-guided treatment of meralgia paresthetica (lateral femoral cutaneous neuropathy): technical description and results of treatment in 20 consecutive patients. // J. ultrasound Med. Off. J. Am. Inst. Ultrasound Med. England, 2011. Vol. 30, № 10. P. 1341–1346.
310. Hurdle M.F. et al. Ultrasound-guided blockade of the lateral femoral cutaneous nerve: technical description and review of 10 cases. // Arch. Phys. Med. Rehabil. United States, 2007. Vol. 88, № 10. P. 1362–1364.
311. Kiliç S. et al. Conservative Treatment Versus Ultrasound-Guided Injection in the Management of Meralgia Paresthetica: A Randomized Controlled Trial. // Pain Physician. United States, 2020. Vol. 23, № 3. P. 253–262.
312. Philip C.N. et al. Successful treatment of meralgia paresthetica with pulsed radiofrequency of the lateral femoral cutaneous nerve. // Pain Physician. United States, 2009. Vol. 12, № 5. P. 881–885.
313. Tumber P.S., Bhatia A., Chan V.W. Ultrasound-guided lateral femoral cutaneous nerve block for meralgia paresthetica. // Anesthesia and analgesia. United States, 2008. Vol. 106, № 3. P. 1021–1022.
314. Sayegh E.T., Strauch R.J. Open versus endoscopic carpal tunnel release: a meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Orthop. Relat. Res. Springer, 2015. Vol. 473, № 3. P. 1120–1132.
315. Li Y. et al. Open versus endoscopic carpal tunnel release: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // BMC Musculoskelet. Disord. Springer, 2020. Vol. 21. P. 1–16.
316. Thoma A. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing endoscopic and open carpal tunnel decompression // Plast. Reconstr. Surg. LWW, 2004. Vol. 114, № 5. P. 1137–1146.
317. MacDermid J.C. et al. Endoscopic versus open carpal tunnel release: a randomized trial // J. Hand Surg. Am. Elsevier, 2003. Vol. 28, № 3. P. 475–480.
318. Kozin S.H. The anatomy of the recurrent branch of the median nerve // J. Hand Surg. Am.

Elsevier, 1998. Vol. 23, № 5. P. 852–858.
319. Lindley S.G., Kleinert J.M. Prevalence of anatomic variations encountered in elective carpal tunnel release // J. Hand Surg. Am. Elsevier, 2003. Vol. 28, № 5. P. 849–855.
320. Chammas M. et al. Carpal tunnel syndrome–Part I (anatomy, physiology, etiology and diagnosis) // Rev. Bras. Ortop. (English Ed. Elsevier, 2014. Vol. 49, № 5. P. 429–436.
321. Carter G.T., Weiss M.D. Diagnosis and treatment of work-related proximal median and radial nerve entrapment // Phys. Med. Rehabil. Clin. Elsevier, 2015. Vol. 26, № 3. P. 539–549.
322. Pan Y. et al. Hourglass-like constrictions of peripheral nerve in the upper extremity: a clinical review and pathological study. // Neurosurgery. United States, 2014. Vol. 75, № 1. P. 10–22.
323. Wu P. et al. Surgical and conservative treatments of complete spontaneous posterior interosseous nerve palsy with hourglass-like fascicular constrictions: a retrospective study of 41 cases // Neurosurgery. LWW, 2014. Vol. 75, № 3. P. 250–257.
324. Wade R.G. et al. Safety and Outcomes of Different Surgical Techniques for Cubital Tunnel Decompression: A Systematic Review and Network Meta-analysis // JAMA Netw. open. American Medical Association, 2020. Vol. 3, № 11. P. e2024352–e2024352.
325. Bartels R.H.M.A. et al. Prospective randomized controlled study comparing simple decompression versus anterior subcutaneous transposition for idiopathic neuropathy of the ulnar nerve at the elbow: Part 1 // Neurosurgery. Oxford University Press, 2005. Vol. 56, № 3. P. 522–530.
326. Macadam S.A. et al. Simple decompression versus anterior subcutaneous and submuscular transposition of the ulnar nerve for cubital tunnel syndrome: a meta-analysis // J. Hand Surg. Am. Elsevier, 2008. Vol. 33, № 8. P. 1314-e1.
327. Biggs M., Curtis J.A. Randomized, prospective study comparing ulnar neurolysis in situ with submuscular transposition // Neurosurgery. Oxford University Press, 2006. Vol. 58, № 2. P. 296–304.
328. Buchanan P.J. et al. Endoscopic versus open in situ cubital tunnel release: a systematic review of the literature and meta-analysis of 655 patients // Plast. Reconstr. Surg. Wolters Kluwer, 2018. Vol. 141, № 3. P. 679–684.
329. Huisstede B. et al. Interventions for treating the radial tunnel syndrome: a systematic review of observational studies // J. Hand Surg. Am. Elsevier, 2008. Vol. 33, № 1. P. 72-e1.
330. Barnum M. et al. Radial tunnel syndrome. // Hand Clin. 1996. Vol. 12, № 4. P. 679–689.
331. Li J. et al. The effective analysis of microsurgical repair of radial nerve deep branch injury

// Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi= Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi= Chinese J. reparative Reconstr. Surg. 2012. Vol. 26, № 11. P. 1344–1347.

332. Lee J.-Y. et al. Factors affecting outcome of triceps motor branch transfer for isolated axillary nerve injury // J. Hand Surg. Am. Elsevier, 2012. Vol. 37, № 11. P. 2350–2356.
333. McAdams T.R., Dillingham M.F. Surgical decompression of the quadrilateral space in overhead athletes // Am. J. Sports Med. Sage Publications Sage CA: Los Angeles, CA, 2008. Vol. 36, № 3. P. 528–532.
334. Coene L., Narakas A.O. Operative management of lesions of the axillary nerve, isolated or combined with other nerve lesions // Clin. Neurol. Neurosurg. Elsevier, 1992. Vol. 94. P. 64–66.
335. Mikami Y. et al. Results of nerve grafting for injuries of the axillary and suprascapular nerves // J. Bone Joint Surg. Br. The British Editorial Society of Bone and Joint Surgery, 1997. Vol. 79, № 4. P. 527–531.
336. Petrucci F.S., Morelli A., Raimondi P.L. Axillairy nerve injuries—21 cases treated by nerve graft and neurolysis // J. Hand Surg. Am. Elsevier, 1982. Vol. 7, № 3. P. 271–278.
337. Piasecki D.P. et al. Suprascapular neuropathy. // J. Am. Acad. Orthop. Surg. United States, 2009. Vol. 17, № 11. P. 665–676.
338. Boykin R.E. et al. Suprascapular neuropathy. // J. Bone Joint Surg. Am. United States, 2010. Vol. 92, № 13. P. 2348–2364.
339. Williams E.H. et al. Neurectomy for treatment of intercostal neuralgia. // Ann. Thorac. Surg. Netherlands, 2008. Vol. 85, № 5. P. 1766–1770.
340. Spaić M. et al. [DREZ (dorsal root entry zone) surgery for the treatment of the postherpetic intercostal neuralgia]. // Acta Chir. Iugosl. Serbia, 2004. Vol. 51, № 4. P. 53–57.
341. Wilkinson H.A., Chan A.S. Sensory ganglionectomy: theory, technical aspects, and clinical experience. // J. Neurosurg. United States, 2001. Vol. 95, № 1. P. 61–66.
342. Cass S.P. Piriformis syndrome: a cause of nondiscogenic sciatica. // Curr. Sports Med. Rep. United States, 2015. Vol. 14, № 1. P. 41–44.
343. Mont M.A. et al. The operative treatment of peroneal nerve palsy. // J. Bone Joint Surg. Am. United States, 1996. Vol. 78, № 6. P. 863–869.
344. Kim D.H. et al. Management and outcomes in 318 operative common peroneal nerve lesions at the Louisiana State University Health Sciences Center. // Neurosurgery. United States, 2004. Vol. 54, № 6. P. 1421–1429.
345. Maalla R. et al. Peroneal nerve entrapment at the fibular head: outcomes of neurolysis. // Orthop. Traumatol. Surg. Res. France, 2013. Vol. 99, № 6. P. 719–722.

346. Kellner C.P. et al. Schwannomas of the foot and ankle: a technical report. // J. foot ankle Surg. Off. Publ. Am. Coll. Foot Ankle Surg. United States, 2014. Vol. 53, № 4. P. 505–510.
347. Yu X. et al. Surgical efficacy analysis of tarsal tunnel syndrome: a retrospective study of 107 patients. // Cell Tissue Bank. Netherlands, 2021. Vol. 22, № 1. P. 115–122.
348. Feng S.M. et al. [Clinical analysis of ankle arthroscopy technique for treatment of tarsal tunnel syndrome]. // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. China, 2018. Vol. 98, № 37. P. 2995–2998.
349. Valisena S., Petri G.J., Ferrero A. Treatment of Morton's neuroma: A systematic review. // Foot ankle Surg. Off. J. Eur. Soc. Foot Ankle Surg. France, 2018. Vol. 24, № 4. P. 271–281.
350. Fox A.J.S. et al. Femoral neuropathy following total hip arthroplasty: review and management guidelines. // Acta Orthop. Belg. Belgium, 2012. Vol. 78, № 2. P. 145–151.
351. Simmons C.J. et al. Femoral neuropathy following total hip arthroplasty. Anatomic study, case reports, and literature review. // J. Arthroplasty. United States, 1991. Vol. 6 Suppl. P. S57-66.
352. Lefevre N. et al. Complete paralysis of the quadriceps secondary to post-traumatic iliopsoas hematoma: a systematic review. // Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol. France, 2015. Vol. 25, № 1. P. 39–43.
353. de Ruiter G.C.W., Wurzer J.A.L., Kloet A. Decision making in the surgical treatment of meralgia paresthetica: neurolysis versus neurectomy. // Acta Neurochir. (Wien). Austria, 2012. Vol. 154, № 10. P. 1765–1772.
354. Ducic I., Dellon A.L., Taylor N.S. Decompression of the lateral femoral cutaneous nerve in the treatment of meralgia paresthetica. // J. Reconstr. Microsurg. United States, 2006. Vol. 22, № 2. P. 113–118.
355. Siu T.L.T., Chandran K.N. Neurolysis for meralgia paresthetica: an operative series of 45 cases. // Surg. Neurol. United States, 2005. Vol. 63, № 1. P. 19–23; discussion 23.
356. Son B.-C. et al. Neurolysis for meralgia paresthetica. // J. Korean Neurosurg. Soc. 2012. Vol. 51, № 6. P. 363–366.
357. Cheatham S.W., Kolber M.J., Salamh P.A. Meralgia paresthetica: a review of the literature. // Int. J. Sports Phys. Ther. 2013. Vol. 8, № 6. P. 883–893.
358. Emamhadi M. Surgery for Meralgia Paresthetica: neurolysis versus nerve resection. // Turk. Neurosurg. Turkey, 2012. Vol. 22, № 6. P. 758–762.
359. Lu V.M. et al. Meralgia paresthetica treated by injection, decompression, and neurectomy: a systematic review and meta-analysis of pain and operative outcomes. // J. Neurosurg.

United States, 2021. P. 1–11.

360. Hacıbeyoğlu G. et al. Evaluation of the efficacy of erector spinae plane block and intercostal nerve block in the postherpetic neuralgia. // Agri Agri Dernegi'nin Yayin organidir = J. Turkish Soc. Algol. Turkey, 2020. Vol. 32, № 4. P. 208–218.

361. Huisstede B.M. et al. Carpal tunnel syndrome: hand surgeons, hand therapists, and physical medicine and rehabilitation physicians agree on a multidisciplinary treatment guideline—results from the European HANDGUIDE Study // Arch. Phys. Med. Rehabil. Elsevier, 2014. Vol. 95, № 12. P. 2253–2263.

362. Campbell W.W. Evaluation and management of peripheral nerve injury // Clin. Neurophysiol. 2008. Vol. 119, № 9. P. 1951–1965.

Приложение А. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Аверьянов Дмитрий Александрович**, к.м.н., преподаватель кафедры военной анестезиологии и реаниматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова». Член Всероссийского общества неврологов.

2. **Александрова Татьяна Алексеевна**, врач-невролог, врач функциональной диагностики МЦ «Тонус» (г. Нижний Новгород), член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.

3. **Войтенков Владислав Борисович**, к.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики ФГБУ ДГЦИБ ФМБА России, доцент кафедры нервных болезней ФГБУ Академия Постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России. Член Всероссийского общества неврологов. Координатор по научной деятельности ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.

4. **Гехт Алла Борисовна**, Член-корреспондент РАН, д.м.н., 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, ученый секретарь Всероссийского общества неврологов, член президиума Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

5. **Гильванова Ольга Валерьевна**, врач-невролог, врач функциональной диагностики Клиники нервно-мышечных болезней. Внештатный эксперт Департамента Здравоохранения г. Москвы по электромиографии. Член Всероссийского общества неврологов. Член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.

6. **Дедаев Сергей Игоревич**, к.м.н., заведующий отделом по изучению боли и соматоформных нарушений ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ. Член Всероссийского общества неврологов.

7. **Дружинин Дмитрий Сергеевич**, д.м.н., доцент кафедры нервных болезней с курсом медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Член Всероссийского общества неврологов. Врач невролог, врач функциональной диагностики Клиники нервно-мышечных болезней. Председатель ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.

8. **Дружинина Евгения Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени Л.О. Бадаляна педиатрического факультета

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. Врач невролог, врач ультразвуковой и функциональной диагностики Клиники нервно-мышечных болезней. Врач функциональной диагностики Российской детской клинической больницы. Член Всероссийского общества неврологов. Член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.

9. **Екушева Евгения Викторовна**, дмн, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, невролог Клиники головной боли имени Вейна и Гута-клиник. Москва.

10. **Ельшина Оксана Дмитриевна,** врач-невролог, врач функциональной диагностики МЦ «Тонус» (г. Нижний Новгород), член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.

11. **Жарова Елена Николаевна**, д.м.н., зав. отделения восстановительного лечения и медицинской реабилитации нейрохирургического филиала НМИЦ имени В А Алмазова.

12. **Иванова Галина Евгеньевна,** д.м.н., профессор, главный специалист по медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Российской Федерацией, зав. кафедрой медицинской реабилитации ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель президиума Общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России», член ревизионной комиссии Национальной ассоциации по борьбе с инсультом

13. **Ирикова Мария Алексеевна,** к.м.н., младший научный сотрудник НИО нейроинфекций и органической патологии нервной системы, врач функциональной диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Член ассоциации клинических нейрофизиологов АСКЛИН.

14. **Каньшина Дарья Сергеевна**, к.м.н., заведующая отделением неврологии и клинической нейрофизиологии ФГБУ НМХЦ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ НМХЦ им Н.И. Пирогова МЗ РФ. Член Всероссийского общества неврологов. Член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.

15. **Касаткина Любовь Филипповна**, д.б.н., профессор, специалист по функциональной диагностике заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ

НЦН, Член Всероссийского общества неврологов. Член Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики.

16. **Климкин Андрей Васильевич**, к.м.н., старший научный сотрудник НИО нейроинфекций и органической патологии нервной системы, врач функциональной диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Член ассоциации клинических нейрофизиологов АСКЛИН.

17. **Ковальчук Мария Олеговна**, к.м.н., заведующая 1 неврологическим отделением ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова. Врач невролог Клиники нервно-мышечных болезней. Член Всероссийского общества неврологов.

18. **Крылов Владимир Викторович,** академик РАН, профессор, д.м.н, главный внештатный специалист нейрохирург, заведующий кафедрой нейрохирургии и нейрореанимации МГМСУ им. А.И. Евдокимова

19. **Малецкий Эдуард Юрьевич**, к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, член Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине.

20. **Малышева Ольга Владимировна**, врач невролог клиники нейрохирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. Член Всероссийского общества неврологов. Член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.

21. **Мальмберг Сергей Александрович,** д.м.н. профессор кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики Академии постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России, г. Москва, член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН, член Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики.

22. **Мартынов Михаил Юрьевич,** член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., первый заместитель генерального директора ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, и.о. заведующего кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «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.

23. **Никитин Андрей Сергеевич,** к.м.н., заведующий учебной частью кафедры

нейрохирургии и нейрореанимации МГМСУ им. А.И. Евдокимова

24. **Павлов Николай Александрович**, к.м.н., ведущий научный сотрудник кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Всероссийского общества неврологов.

25. **Пластуненко Елена Николаевна**, врач-нейрохирург, научный сотрудник отдела нейрохирургии и нейротравмы ГБУЗ ДЗ г. Москва "Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии"

26. **Рачин Андрей Петрович**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, зав. отделом нейрореабилитации и клинической психологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

27. **Салтыкова Виктория Геннадьевна,** д.м.н., профессор кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» МЗ РФ, г. Москва, Вице-президент Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине.

28. **Селиверстова Екатерина Геннадьевна**, врач функциональной диагностики нейрохирургического отделения НИИ скорой помощи им Н.В. Склифосовского. Член Всероссийского общества неврологов. Член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.

29. **Синкин Михаил Владимирович**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии, руководитель группы клинической нейрофизиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Член Всероссийского общества неврологов. Член Ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.

30. **Сурма Мария Александровна,** врач-невролог, врач функциональной диагностики ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова» Минздрава России**,** г. Москва. Член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.

31. **Тумуров Дмитрий Александрович**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела по изучению боли и соматоформных нарушений ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ, врач-невролог амбулаторного кабинета для больных миастенией ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Член Всероссийского общества неврологов.

32. **Шамалов Николай Анатольевич,** д.м.н., профессор, 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», ответственный секретарь Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

Конфликт интересов

Члены рабочей группы заявили об отсутствии финансовой или нематериальной заинтересованности по теме разработанной клинической рекомендации. Член(ы) рабочей группы, сообщившие об обстоятельствах, которые могут повлечь за собой конфликт интересов, был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-неврологи, врачи-терапевты, врачи общей практики (семейные врачи);
2. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты;
3. Преподаватели, научные сотрудники.

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 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 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	Нерандомизированные 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

1) Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ.

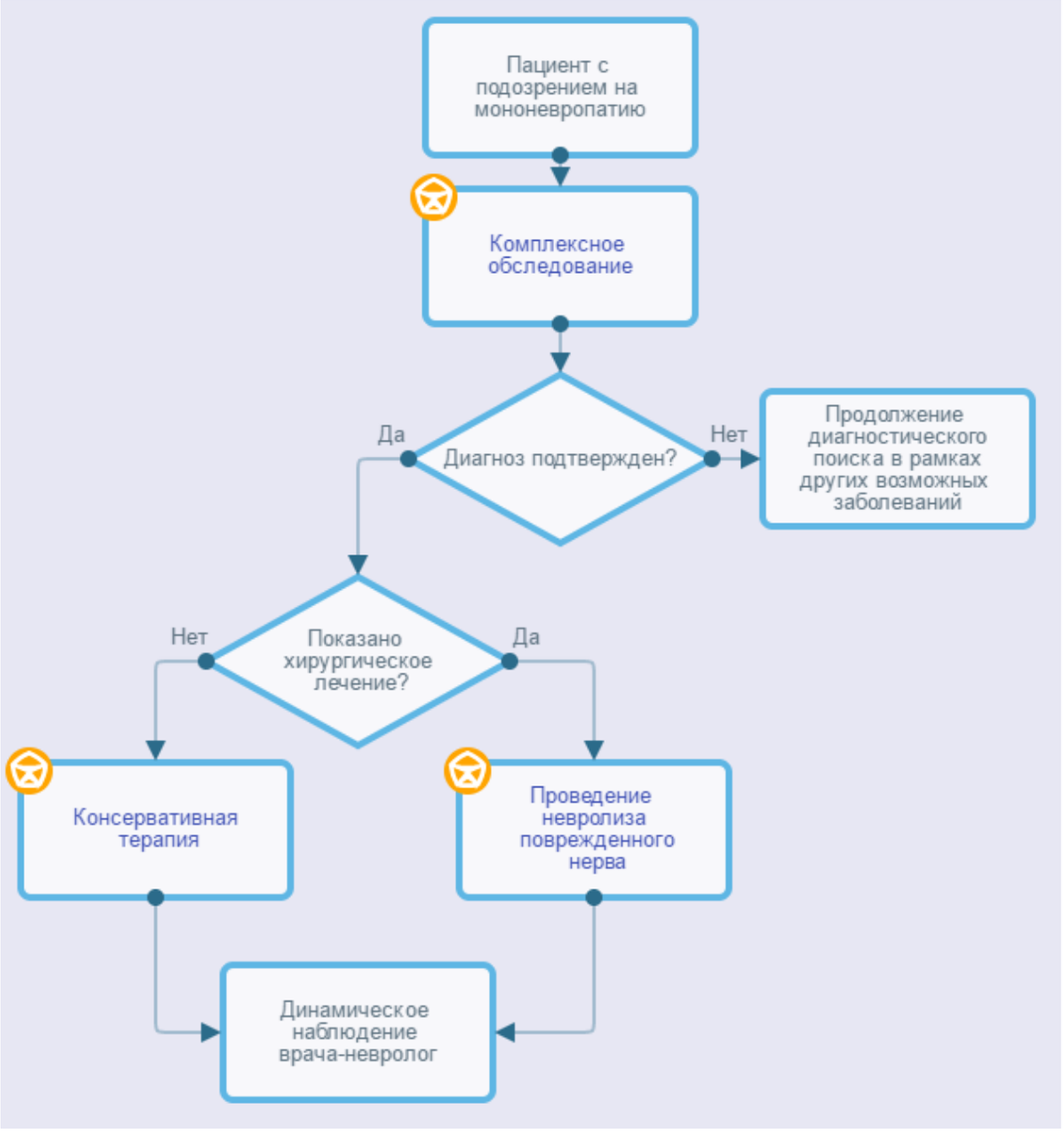
2) Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ.

3) Федеральный закон «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций» от 25.12.2018 N 489-ФЗ (последняя редакция).

4) Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях нервной системы (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 926н).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритмы ведения пациента с мононевропатией



Приложение В. Информация для пациента

Мононевропатия - состояние, связанное с повреждением периферического нерва. Пациент может испытывать онемение конечности, покалывание в ней или ощущение «ползающих мурашек», могут наблюдаться боль, жжение, изменения температурной чувствительности, а также симптомы неловкости, слабости. В более тяжелых случаях развивается похудание мышц, иннервируемых пораженным нервом.

Самым важным методом диагностики мононевропатии является неврологический осмотр, при котором врач-невролог может заподозрить поражение конкретного нерва и оценить степень тяжести.

Подтверждение диагноза проводится с помощью электромиографических методов исследования, выполняется исследование проводящей функции нервов, при необходимости – электромиография игольчатая.

Дополнительным методом диагностики является ультразвуковое исследование нерва, в некоторых случаях бывает необходимость в МРТ суставов и нервов.

В зависимости от вида мононевропатии и тяжести состояния выбирается консервативная или оперативная тактика лечения. В первую очередь пациент должен избегать положений, сдавливающих нерв (например, для малоберцового нерва – не сидеть «нога на ногу» или на корточках, для локтевого нерва – не класть руки на подлокотник и не сгибать в локте больше, чем на 90 градусов и так далее). Во многих случаях назначается ношение ортезов, при правильном ношении ортеза постепенно в течение 1 - 3 месяцев наблюдается уменьшение симптомов невропатии, однако при неправильном использовании может быть обратный эффект. Для многих невропатий бывает эффективным локальное введение глюкокортикоидных препаратов («блокада»). Блокады проводятся непосредственно в костно-мышечные каналы только врачом, могут проводиться под контролем УЗИ. Пациенту нужно помнить, что в состав блокад часто входит анестетик, поэтому на 1 - 4 часа может усилиться онемение конечности, что является действием препарата и не должно пугать пациента. Если консервативная терапия неэффективна в течение 3 - 6 месяцев, пациент может быть направлен на консультацию нейрохирурга для решения вопроса об оперативном лечении. Операции выполняются под местной анестезией, при необходимости – под общим наркозом, может использоваться открытый доступ или эндоскопический (когда операция выполняется через небольшие разрезы на коже). В целом оперативное лечение при мононевропатиях весьма эффективно, но на поздних стадиях эффект оперативного лечения может быть неполным.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Бостонский опросник по оценке карпального туннельного синдрома (BOSTON CARPAL TUNNEL QUESTIONNAIRE, BCTQ).

Источник:

Levine DW, Simmons BP, Koris MJ, Daltroy LH, Hohl GG, Fossel AH, Katz JN., A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome; J Bone Joint Surg Am. 1993 Nov;75(11):1585-92.

Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А., Зайцев А.Б., Белова Н.В.,. Чечѐткин А.О, Гуща А.О., Гатина Г.А., Полехина Н.В., Бундхун Пратиш, Ашрафов В.М., Валидация Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома (Boston Carpal Tunnel Questionnaire) в России. Нервно-мышечные болезни 2018;8(1):38–45.

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка тяжести симптомов и функциональных нарушений при синдроме запястного канала.

Содержание (шаблон):

Шкала тяжести симптомов (Symptom Severity Scale, SSS)

Следующие вопросы касаются симптомов, которые вы испытывали в разное время суток в течение последних недель (выберете один ответ на вопрос).

Насколько сильную боль вы испытываете по ночам в руке или запястье?

1. Ночью меня не беспокоит боль в руке/запястье
2. Лѐгкая боль
3. Умеренная боль
4. Сильная боль
5. Очень сильная боль

Как часто за последние две недели вы просыпались из-за боли в руке/запястье?

1. Никогда

2. Один раз

3. Два-три раза

4. Четыре-пять раз

5. Более пяти раз

Беспокоит ли вас обычно боль в руке/запястье в течение дня?

1. Днѐм она меня не беспокоит

2. В течение дня меня беспокоит лѐгкая боль

3. В течение дня меня беспокоит умеренная боль

4. В течение дня меня беспокоит сильная боль

5. В течение дня меня беспокоит очень сильная боль.

Как часто в течение дня вас беспокоит боль в руке/запястье?

1. Никогда

2. Один-два раза в день

3. От трѐх до пяти раз в день

4. Более пяти раз в день

5. Боль беспокоит меня постоянно

Как долго в среднем длится эпизод боли днѐм?

1. Днѐм боль меня не беспокоит

2. Менее 10 минут

3. От 10 до 60 минут

4. Более 60 минут

5.Боль беспокоит меня постоянно в течение всего дня

Есть ли у вас чувство онемения (снижение чувствительности) в руке?

1. Нет

2. Есть лѐгкое чувство онемения/снижение чувствительности

3. Есть умеренное чувство онемения/снижение чувствительности

4. Есть выраженное чувство онемения/снижение чувствительности

5. Есть очень выраженное чувство онемения/снижение чувствительности

Есть ли у Вас слабость в руке/запястье?

1. Нет
2. Есть лѐгкая слабость
3. Есть умеренная слабость
4. Имеется выраженная слабость
5. Имеется существенное снижение силы в руке/запястье

Есть ли в руке/запястье чувство покалывания?

1. Нет
2. Лѐгкое покалывание
3. Умеренное покалывание
4. Выраженное покалывание
5. Очень сильное покалывание

Насколько сильно выражено онемение (потеря чувствительности) или чувство покалывания в течение ночи?

1. У меня нет онемения и покалывания по ночам.
2. Лѐгкое
3. Умеренное
4. Сильное
5. Очень сильное

Сколько раз за последние две недели вы просыпались от онемения или чувства покалывания в руке/запястье?

1. Никогда
2. Один раз
3. Два-три раза
4. Четыре-пять раз
5. Более пяти раз

Испытываете ли вы трудности при взятии и использовании мелких вещей (ключ, карандаш)?

1. Нет
2. Испытываю лѐгкое затруднение

3. Испытываю умеренные трудности

4. Испытываю большие трудности

5. Испытываю очень большие трудности

Шкала функциональных нарушений (Function Status Scale, FSS):

Были ли у вас затруднения при выполнении нижеперечисленных действий из-за проблем с кистями рук или запястьями в течение последних двух недель? Пожалуйста, обведите в каждой строке одно число, которое обозначает вашу способность осуществлять действие.

Действие	Нет затруднения	Легкое затруднение	Умеренное затруднение	Сильное затруднение	Очень сильное
Письмо	1	2	3	4	5
Застегивание пуговиц на одежде	1	2	3	4	5
Удерживание книги при чтении	1	2	3	4	5
Удерживание трубки телефона	1	2	3	4	5
Открывание бутылки	1	2	3	4	5
Работа по дому	1	2	3	4	5
Перенос сумок с продуктами	1	2	3	4	5
Купание и надевание одежды	1	2	3	4	5

Ключ (интерпретация): Сумма баллов в шкалах SSS и FSS рассчитывается независимо, баллы из двух шкал не суммируются.

Сумма баллов в каждой шкале рассчитывается как среднее арифметическое баллов по каждому пункту шкалы (от 1 до 5).

Примеры:

Шкала SSS. Сумма баллов = 16. Сумма/количество пунктов = 16/11 = 1,5 Шкала FSS. Сумма баллов = 14. Сумма/количество пунктов = 14 / 8 = 1,8.

Пояснения: Шкала позволяет объективно оценить выраженность клинических проявлений синдрома запястного канала и отследить динамику состояния пациента.

Приложение Г2. Шкала Комитета медицинских исследований (Medical Research Council, MRC)

Источник: Medical Research Council Scale, R. Van der Ploeg, et al 1984.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка мышечной силы

Содержание (шаблон):

Балл	Обьем движений
5	Мышечная сила сохранна (исследователь не может согнуть/разогнуть конечность)
4	Мышечная сила снижена, но сокращается достаточно, объем движений в суставе полный (активное движение возможно с сопротивлением силы исследователя)
3	Средняя степень снижения мышечной силы (не может преодолеть дополнительную нагрузку, оказываемую исследователем)
2	Выраженная слабость в мышце (объем движений полный, если нет действия гравитации, против гравитации – объем движений неполный, не оказывает сопротивления исследователю)
1	Выраженная слабость (незначительные движения в мышце)
0	Плегия (нет движений в мышце)

Ключ (интерпретация): Проводится балльная оценка силы тестируемых мышц, согласно данным, приведенным в таблице.

Пояснения: Шкала позволяет оценить силу исследуемых мышц на момент осмотра

по баллам и определить характер распределения мышечной слабости.

Приложение Г3. Визуальная аналоговая шкала оценки боли (Visual Analogue Scale, VAS)

Источник: Huskisson, E. C. Measurement of pain / E. C. Huskisson // Lancet. - 1974. - Vol. 304, Issue 7889. - P. 1127-1131.

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка интенсивности боли.

Содержание (шаблон):

Ключ (интерпретация): Если длина шкалы составляет 10 см, то

0-0,5 баллов	0-4 мм	нет боли
0,5-4,5 балла	5-44 мм	слабая боль
4,5-7,5 баллов	45-74 мм	умеренная боль
7,5-10 баллов	75-100 мм	сильная боль

Пояснения: Шкала позволяет оценить выраженность субъективных болевых

ощущений.

Приложение Г4. Диагностический опросник нейропатической боли DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions)

Источник:

Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., Boureau F., Brochet B., Bruxelle J., Cunin G., Fermanian J., Ginies P., Grun-Overdyking A., Jafari-Schluep H., Lanteri-Minet M., Laurent B., Mick G., Serrie A., Valade D., Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)// Pain: March 2005 - Volume 114 - Issue 1 - p 29 - 36 doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010.

Тип: шкала оценки

Назначение: определение нейропатической боли или нейропатического компонента боли при смешанных ноцицептивно-нейропатических болевых синдромах

Содержание (шаблон):

СОБЕСЕДОВАНИЕ С ПАЦИЕНТОМ

Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

1.	Ощущение жжения	Да	Нет
2.	Болезненное ощущение холода	Да	Нет
3.	Ощущение как от удара током	Да	Нет

Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

4.	Пощипыванием, ощущением ползания мурашек	Да	Нет
5.	Покалыванием	Да	Нет

6.	Онемением	Да	Нет
7.	Зудом	Да	Нет

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

8.	Пониженная чувствительность к прикосновению	Да	Нет
9.	Пониженная чувствительность к покалыванию	Да	Нет

Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

10.	Проведя в этой области кисточкой	Да	Нет

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).

Пояснения: Шкала применяется для выявления нейропатической боли, а также нейропатического болевого компонента при болевых синдромах смешанного характера.

Приложение Г5. Лидская шкала оценки нейропатической боли (Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs, LANSS)

Источник:

Bennett M, The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs, Pain. 2001 May; 92(1-2):147-157;

Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А., Зайцев А.Б., Bennett M., Белова Н.В., Чечёткин А.О., Гуща А.О., Гатина Г.А., Полехина Н.В., Бундхун П., Ашрафов В.М., Пирадов М.А. Валидация Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANSS) в России. Нервно-мышечные болезни. 2018;8(3):43-50.

Тип: шкала оценки

Назначение: выявление и оценка нейропатической боли.

Содержание (шаблон):

А. ОЦЕНКА БОЛИ (опросник)

Подумайте, какими были ваши болевые ощущения за последнюю неделю.

Пожалуйста, выберите утверждения, наиболее точно описывающие вашу боль.

1. Проявляется ли ваша боль в виде странных неприятных ощущений на коже? Можно ли сравнить эти ощущения с покалыванием?

a) НЕТ – Боль, которую я испытываю, нельзя описать таким образом (0)

b) ДА – Меня довольно часто беспокоят подобные ощущения (5)

2. Изменяется ли кожа в области локализации боли? Покрывается ли она пятнами? Выглядит ли покрасневшей?

a) НЕТ – Боль не влияет на внешний вид кожи (0)

b) ДА – Там, где меня беспокоит боль, внешний вид кожи отличается от нормального (5)

3. Повышена ли чувствительность к прикосновению на пораженном участке кожи? Можно ли сказать, что лёгкое поглаживание кожи, соприкосновение с одеждой вызывают

неприятные или болевые ощущения?

a) НЕТ – На поражённом участке кожи чувствительность не изменена (0)

b) ДА – На пораженном участке чувствительность кожи повышена (3)

4. Появляется ли боль внезапно, в покое без видимых причин? Можно ли описать ее как пульсирующую, разрывную или похожую на удар электрическим током?

a) НЕТ – Мои ощущения нельзя описать подобным образом (0)

b) ДА – Меня довольно часто беспокоят подобные ощущения (2)

5. Отличается ли температура кожи на поражённом участке от температуры остальной поверхности кожи? Можно ли описать подобные ощущения как жжение или жар?

a) НЕТ – Меня не беспокоят подобные ощущения (0)

b) ДА – Меня довольно часто беспокоят подобные ощущения (1)

B. ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Исследуется поверхностная чувствительность на наличие аллодинии и изменения порога болевой чувствительности (при уколе иглой) на поражённом участке кожи в сравнении с аналогичным участком на противоположной стороне тела либо на другом участке кожи.

1. Аллодиния

Оцените чувствительность к лёгкому прикосновению ватой на поражённом и здоровом участках кожи. Наличие аллодинии можно констатировать, если прикосновение к пораженному участку кожи вызывает боль или другие неприятные ощущения (покалывание, тошноту), в то время как при проведении теста на здоровом участке кожи подобных ощущений не возникает.

a) НЕТ – Чувствительность одинакова на обоих участках (0)

b) ДА – Аллодиния только на поражённом участке (5)

2. Изменение порога болевой чувствительности

Определите порог болевой чувствительности на здоровом и поражённом участках кожи, используя иглу 23 калибра, вставленную внутрь цилиндра шприца объемом 2 мл.

Если при уколе на здоровом участке ощущается острое прикосновение, а на

пораженном участке иное – например, прикосновение не чувствуется совсем, ощущается тупое прикосновение (повышенный порог болевой чувствительности) или очень болезненное (сниженный порог болевой чувствительности), то можно констатировать изменение порога болевой чувствительности.

Если укол не ощущается нигде, то наденьте иглу на шприц для увеличения веса и проведите тест повторно.

a) НЕТ – Ощущения от укола иглой одинаковы на обоих участках (0)

b) ДА –Изменённое ощущение от укола иглой в поражённой области (3)

ПОДСЧЁТ РЕЗУЛЬТАТОВ:

Для получения итоговой суммы складываются значения параметров оценки боли и чувствительности

СУММА БАЛЛОВ: _____(максимум 24 балла)

Ключ (интерпретация): Если сумма < 12, нейропатический механизм формирования болевых ощущений маловероятен. Если сумма ≥ 12, нейропатический механизм формирования болевых ощущений вероятен.

Пояснения: Шкала помогает выявить нарушение функции нервов, отвечающих за боль, что важно для определения дальнейшей тактики лечения.

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **N72, N76, N77.1, T19.2**

Возрастная группа: Взрослые/дети

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- ООО «Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)»

Оглавление

Оглавление 2

Список сокращений 4

Термины и определения 5

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) 6

1.2.1. Цервицит 6

1.2.2. Вагинит и вульвит 6

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболевания или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) 7

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8

1.6.1. Цервицит 8

1.6.2. Вагинит и вульвит 9

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 обследование 9

2.3 Лабораторные диагностические исследования 11

2.4 Инструментальная диагностика 15

2.5 Иные диагностические исследования 16

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 17

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 17

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 17

6. Организация медицинской помощи 18

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)....18

Критерии оценки качества медицинской помощи....19

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций....29

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций....33

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата....35

Приложение Б. Алгоритмы действий врача....36

Приложение В. Информация для пациента....39

Приложение Г1. Порядок получения клинического материала для микроскопического исследования....40

Приложение Г2. Интерпретация результатов микроскопии....41

Список сокращений

АВ	аэробный вагинит
БВ	бактериальный вагиноз
БДУ	без дополнительных уточнений
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВПГ	вирус простого герпеса
ДВВ	десквамативный воспалительный вагинит
ИППП	инфекции, передаваемые половым путём
КВВ	кандидозный вульвовагинит
КОК	комбинированные оральные контрацептивы (по АТХ – Гестагены и эстрогены фиксированные комбинации)
МКБ-10	Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра
ПЦР	полимеразная цепная реакция
СВ	смешанный вагинит
УПМ	условно-патогенные микроорганизмы

Термины и определения

См. раздел 1.1.

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

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Воспалительная болезнь шейки матки (цервицит) - воспалительный процесс, локализованный в цилиндрическом и/или многослойном плоском неороговевающем эпителии шейки матки инфекционной или неинфекционной природы [1].

Воспалительная болезнь влагалища (вагинит) – это воспаление слизистой влагалища инфекционной или неинфекционной природы [2].

Воспалительная болезнь вульвы (вульвит) – это воспаление слизистой оболочки и кожных покровов вульвы [3], [4].

Аэробный вагинит (АВ) – это воспаление слизистой оболочки влагалища вследствие нарушения микробиоценоза влагалища, в результате воздействия аэробных и факультативно-анаэробных условно-патогенных бактерий [5], [6].

Десквамативный воспалительный вагинит (ДВВ) – хроническое заболевание влагалища неизвестной этиологии и патогенеза, возможно являющееся более тяжелой формой АВ [5], [7], [8], [9], [10], [11].

Кандидозный вульвовагинит (КВВ) – воспаление влагалища, преддверия влагалища, вульвы, вызванное дрожжевыми грибами рода *Candida* [12], [13].

Неосложненный КВВ - это спорадический КВВ, или КВВ легкой и умеренной степени, или КВВ на фоне *Candida albicans* или у женщин без иммунодефицита [14].

Осложненный КВВ - рецидивирующий (3 и более эпизода в течение менее одного года) или КВВ тяжелой степени или на фоне *Candida non-albicans* или у женщин с сахарным диабетом, с иммунодефицитными состояниями или на фоне иммуносупрессивной терапии [14].

Смешанный вагинит (СВ) сопровождается одновременным присутствием как минимум двух этиологических агентов, которые вызывают симптомы и признаки вагинита [15].

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

1.2.1. Цервицит

Этиология **острого цервицита** связана преимущественно с облигатными патогенами (*Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis*), вирусом простого герпеса (ВПГ) [16], [17], также вероятна связь с условно-патогенной микрофлорой (УПМ).

Хронические цервициты могут быть обусловлены недиагностированными ИППП, физическим и химическим воздействием, травматизацией шейки матки во время родов, абортов, диагностических выскабливаний полости матки и цервикального канала, иммунными механизмами [1], [2], [18], лучевой терапией [19], системными воспалительными заболеваниями, такими как синдром Бехчета или красный плоский лишай и др.

Хронический цервицит может быть связан с течением ДВВ [14], [20],

Не доказана связь таких микроорганизмов как *Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Cytomegalovirus* или β-гемолитический стрептококк группы В с развитием цервицита [21], [22].

1.2.2. Вагинит и вульвит

Этиология вагинитов и вульвитов связана с наличием УПМ и/или ИППП.

Этиология АВ – это условно-патогенные аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы – грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (главным образом - *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*), грамположительные кокки - β-гемолитический стрептококк группы В (*Streptococcus agalactiae),* энтерококки (*Enterococcus faecalis*) и стафилококки *(Staphylococcus aureus)* [5], [11]. УПМ при АВ преобладают над лактобациллами, pH вагинального отделяемого повышается [5], [3].

К факторам риска развития АВ относят: длительный и/или бесконтрольный приём антибиотиков, применение цитостатиков, глюкокортикоидов, КОК с высоким содержанием эстрогенного компонента, лучевую и химиотерапию и др. [5].

Этиология КВВ связана с дрожжевыми грибами рода *Candida* [3] [23]. При КВВ частота встречаемости *C. albicans* - 80-90% [12], [23], *C.non-albicans* (среди которых наиболее частые – *C. glabrata, C. krusei, C. tropicalis, C. parapsilosis*, реже – *C. guillermondii, C. kefyr*) - 10–17% [5], [12]. *C. glabrata* и другие виды *C.non-albicans* выявляют у 10–20% пациенток с осложненным КВВ. К факторам риска развития КВВ относят: антибактериальную терапию, беременность, иммуносупрессию (включая сахарный диабет, приём иммунодепрессантов, СПИД) и др. [5].

Причинами вульвита могут быть герпетическая инфекция, аллергические реакции, химические, термические и механические воздействия, наличие ректовагинальных и урогенитальных свищей, геморрой, цистит, псориаз и экзема, выпадение тазовых органов, гельминтозы, нарушение правил личной гигиены [3], [23].

Наиболее часто СВ обусловлен сочетанием КВВ с бактериальным вагинозом. Другими типичными комбинациями этиологических факторов при СВ являются *Trichomonas vaginalis (T. vaginalis)* на фоне БВ, а также АВ и КВВ. СВ обычно сопровождается образованием полимикробных биопленок [11], [24], [25].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Распространенность цервицита составляет 30-45% среди пациенток клиник, специализирующихся на лечении ИППП [1], [18].

Частота встречаемости АВ колеблется от 7 до 12 % [6].

Распространенность ДВВ составляет от 1 до 4 % [26].

Частота КВВ составляет 30-45% в структуре инфекционных заболеваний влагалища и вульвы, до 20% случаев заболевание носит осложненный (рецидивирующий) характер. КВВ редко наблюдается у женщин в постменопаузе, за исключением пациенток, получающих менопаузальную гормональную терапию [27].

Частота СВ варьируется от 4,4 до 35,1 % [24].

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

N72 Воспалительные заболевания шейки матки

N76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы

N76.0 Острый вагинит

N76.1 Подострый и хронический вагинит

N76.2 Острый вульвит

N76.3 Подострый и хронический вульвит

N76.4 Абсцесс вульвы
N76.5 Изъязвление влагалища
N76.6 Изъязвление вульвы
N76.8 Другие уточненные воспалительные болезни влагалища и вульвы

N77.1 Вагинит, вульвит и вульвовагинит при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках

T19.2 Инородное тело в вульве и влагалище

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Цервицит, вагинит и вульвит могут быть классифицированы по следующим признакам [1], [2], [3], [4].

По этиологии:

- инфекционный
- неинфекционный

По происхождению возбудителя:

- ИППП
- неспецифические инфекции
- ятрогенные инфекции (связанные с манипуляцией)

По наличию осложнений:

- осложненные
- неосложненные

По таксономии возбудителя:

- бактериальные
- вирусные
- протозойные
- грибковые

По клиническому течению:

- острый
- хронический

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

1.6.1. Цервицит

Воспаление шейки матки может протекать бессимптомно более чем в 50% случаев [7], [28], [29].

Основными клиническими проявлениями цервицитов являются обильные слизистые или слизисто-гнойные выделения, межменструальные или посткоитальные кровотечения, диспареуния, зуд, жжение, дизурия [7], [30].

Хронический цервицит характеризуется наличием клинических признаков воспаления шейки матки (гиперемия, кровоточивость, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала) [31].

1.6.2. Вульвовагинит

При АВ субъективными симптомами являются обильные выделения, чаще с гнилостным запахом, дискомфорт во влагалище, зуд, жжение, раздражение вульвы, диспареуния [7], [9], [11], [32].

ДВВ характеризуется гнойными выделениями и диспареунией на фоне нарушения флоры влагалища, в отличие от АВ, сопровождается участками эритемы на стенках влагалища и лейкореей. ДВВ - диагноз исключения, когда другие признаки гнойного вагинита отсутствуют [5], [7], [10], [11], [26], [8], [32], [33].

При КВВ наблюдаются обильные выделения творожистого характера, дискомфорт во влагалище и в области вульвы, диспареуния, жжение, зуд, раздражение вульвы, дизурические явления [7], [23], [34]. При осложненном КВВ тяжелой степени наблюдается выраженная гиперемия вульвы, отек, экскориации и образование трещин в области вульвы, задней спайки и перианальной области [7], [35].

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

2.1 Жалобы и анамнез

См. пункт 1.6 «Клиническая картина».

- Рекомендуется всем пациенткам проведение сбора жалоб и анамнестических данных с целью выявления факторов риска развития воспалительных заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы [36], [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется всем пациенткам проведение визуального осмотра наружных половых органов, осмотра влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануального влагалищного исследования с целью выявления воспалительных заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы [23], [76], [38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Проводится оценка наличия и интенсивности признаков воспаления, патологических элементов (сыпь, трещины, язвы и т.д.) на коже и слизистых, оценка количества, цвета, консистенции и запаха выделений, наличия инородных тел [39].

При осмотре выявляется отек слизистой шейки матки и/или влагалища, гиперемия, обильные слизистые, слизисто-гнойные или гнойные выделения из цервикального канала и/или их наличие в сводах влагалища, а также гиперемия и отечность наружного отверстия мочеиспускательного канала [1], [18].

Цервицит на фоне ВПГ характеризуется язвенными поражениями, везикулярными высыпаниями на кожных покровах и слизистых, а также может сопровождаться повышением температуры тела, головной болью, паховой лимфаденопатией, дизурией [7].

АВ проявляется обильными выделениями, чаще с неприятным запахом, выраженной гиперемией и отеком слизистой оболочки влагалища.

КВВ сопровождается отечностью, гиперемией слизистой влагалища и вульвы [23], беловатым налетом на слизистых, легко снимаемым ватным тампоном.Также могут быть трещины кожных покровов и слизистых вульвы, влагалища, задней спайки и перианальной области.

Осложненный КВВ характеризуется сухостью, атрофией, лихенификацией слизистой вульвы и влагалища, беловатыми выделениями из половых путей.

Вульвовагинит, ассоциированный с генитальной герпесвирусной инфекцией, проявляется единичными или множественными везикулярными элементами на слизистой вульвы и влагалища и прилежащих участках кожи, выраженной гиперемией и отечностью слизистой. После вскрытия везикулярных элементов образуются мокнущие эрозии.

Вульвовагинит, ассоциированный с гельминтозами, не обладает патогномоничными признаками [40].

При бимануальном влагалищном исследовании оцениваются размеры, консистенция и подвижность матки и её придатков, болезненность при пальпации и тракциях за шейку матки.

- Рекомендуется всем пациенткам определение концентрации водородных ионов (pH) отделяемого слизистой оболочки влагалища для уточнения диагноза [11], [23], [41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий:

Показатель pH отделяемого слизистой оболочки влагалища находится в пределах нормальных референсных значений (от 3,5 до 4,5) при КВВ. Повышенный pH отделяемого слизистой оболочки влагалища более 4,5 характерен для острого АВ, ДВВ и урогенитального трихомониаза и исключает наличие цитолитического вагиноза [11].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Лабораторные диагностические исследования цервицита/вагинита должны включать в себя микробиологическую диагностику ИППП (а именно микроскопическую, культуральную (бактериологическую), молекулярно-биологическую (ПЦР) диагностику) (Приложение А3) [1]

- Рекомендовано всем пациентам при наличии цервицита/вагинита проведение обследования на наличие возбудителей ИППП (***Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Mycopasma genitalium*** – Определение ДНК возбудителей инфекции передаваемые половым путем (*Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium*) в отделяемом слизистых женских половых органов методом ПЦР, ***Treponema pallidum*** - Определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови с использованием стандартных лабораторных методов [7] [42], [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Предпочтительным лабораторным методом диагностики ИППП, вызванных *N.gonorrhoeae, T.vaginalis, C.trachomatis, M.genitalium*, является ПЦР (Определение ДНК возбудителей инфекции передаваемые половым путем (Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium) в отделяемом слизистых женских половых органов методом ПЦР). Биологический материал (влагалищное отделяемое) предпочтительно брать из заднего свода влагалища с помощью зонда [26]. Для диагностики сифилиса используется комплекс нетрепонемного (реакция микропреципитации - РМП, микрореакция на сифилис – RPR анализ (тест быстрых плазменных реагинов), чувствительный нетрепонемный тест (современный аналог реакции Вассермана (RW) с кардиолипиновым антигеном, модификация VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) теста и другие аналоги) в количественном варианте постановки и трепонемного (реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), иммуноферментный анализ (ИФА), иммунный блот (ИБ), иммунохемилюминесценция (ИХЛ), иммунохроматография (ИХГ)) тестов исследования сыворотки крови [7], [44].

Характеристика трепонемных тестов: используется антиген трепонемного происхождения; чувствительность – 70-100%; специфичность – 94-100%. Характеристика нетрепонемных

1 Приказ Минздрава России от 18.05.2021 № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований».

тестов: используется антиген нетрепонемного происхождения (стандартизованный кардиолипиновый антиген; чувствительность - 70-90%) [7], [44].

Если не доступны молекулярно-биологические (ПЦР) методы для диагностики гонококковой и трихомонадной инфекций может быть использовано микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов (окрашенного метиленовым синим и по Граму), но диагностическая чувствительность микроскопического метода для гонореи у женщин не превышает 30-40%. Диагностическим критерием гонококковой инфекции является наличие внутри лейкоцитов грамотрицательных диплококков (при окраске по Граму), однако окончательная видовая принадлежность диплококков требует проведения культурального или ПЦР-исследования [43]. Трихомонады (жгутиковые простейшие) возможно выявлять при нативной микроскопии влагалищного отделяемого. Ограничение метода: исследование необходимо выполнить в течение 10–20 мин. с момента взятия биоматериала, поскольку T. vaginalis быстро теряют свою подвижность, что увеличивает вероятность получения ложноотрицательного результата [14].

- Не рекомендуется исследование мочи как биологического материала для диагностики ИППП у пациенток с цервицитом/вагинитом в связи с низкой информативностью (Молекулярно-биологическое исследование мочи на возбудителей инфекции передаваемые половым путем (*Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium*) [2], [7], [45], [46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендовано всем пациенткам с подозрением на цервицит/вагинит проведение микробиологического исследования влагалищных мазков на КВВ (микробиологическое (культуральное) исследование влагалищного отделяемого на дрожжевые грибы (А26.20.016)) и БВ - микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (А26.20.008) [1], [43], [47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Для БВ и КВВ микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов является наиболее простым, низкозатратным и быстрым методом. Микроскопический метод позволяет визуализировать дрожжевые клетки,

псевдомицелий дрожжевых грибов, морфологический состав микрофлоры и соотношение бактериальных морфотипов, а также характер эпителия (поверхностные, промежуточные, парабазальные и базальные клетки), «ключевые клетки» и степень локального воспаления [48], может быть использована отечественная модификация оценки микробиоценоза влагалища (Приложение Г2) [49]. Метод окраски влагалищнного отделяемого по Граму является более специфичным тестом, чем качественное определение ДНК (молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на гарднереллу вагиналис (*G. Vaginalis*) (A26.20.030)) или микробиологическое исследование отделяемого женских половых органов на неспорообразующие анаэробные микроорганизмы (A26.20.007) на выявление *G. Vaginalis* или дрожжевых грибов (микробиологическое (культуральное) исследование влагалищного отделяемого на дрожжевые грибы (A26.20.016) без их количественной оценки, поскольку в низких концентрациях эти микроорганизмы входят в состав нормальной микрофлоры влагалища. У 34% пациенток с культурально подтвержденным КВВ не удается идентифицировать дрожжевые клетки и псевдомицелий дрожжевых грибов при микроскопическом исследовании [50].

- Рекомендовано микробиологическое (культуральное) исследование влагалищного отделяемого на дрожжевые грибы (A26.20.016) для диагностики КВВ. При осложненном течении КВВ или при неэффективности эмпирической терапии необходимо уточнение видовой принадлежности возбудителя (Молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на грибы рода кандида (Candida spp.) с уточнением вида) и определение чувствительности дрожжевых грибов к противомикробным препаратам и антисептикам, кроме комбинации с кортикостероидами G01A [11], [14], [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Наиболее частым возбудителем КВВ является вид *C.albicans*, который в большинстве случаев сохраняет чувствительность к противогрибковым препаратам системного действия J02A (J02AC – производные триазола и тетразола), и обычно не требуется определения чувствительности к противогрибковым препаратам (J02A). Однако при наметившейся тенденции к увеличению резистентности среди вагинальных изолятов этого вида дрожжевого гриба к J02AC – производные триазола и тетразола целесообразно проведение тестирования выделенного грибкового возбудителя на чувствительность к противогрибковым препаратам (J02AC – производные триазола и тетразола) в случае рецидивирующего течения КВВ или неэффективности проведенной терапии [51], [52], [53].

Обнаружение лейкоцитарной реакции в отделяемом цервикального канала > 10 лейкоцитов в поле зрения при увеличении светового микроскопа ×1000 при микроскопическом исследовании может быть связано с хламидийной, гонококковой инфекцией и др., однако, критерий использования повышенного количества лейкоцитов не стандартизирован [7], [14], [54].

- Рекомендовано для диагностики АВ микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов, которое является предпочтительным методом (по НМУ - Микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы) [6], [55], [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Для диагностики АВ возможно использование микроскопического исследования, предпочтительно с использованием окраски влагалищных выделений по Граму, и микробиологического (культурального) исследования отделяемого женских половых органов на анаэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы А26.20.008 [49], [57]. Для диагностики АВ микроскопическим методом с определением степени его тяжести можно использовать балльную шкалу оценки АВ (Приложение Г2) [6].

- Рекомендовано проведение микробиологического (культурального) исследования отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы А26.20.008 при повторном эпизоде АВ и при неэффективности эмпирической терапии местными антимикробными препаратами (противомикробные препараты и антисептики, кроме комбинации с кортикостероидами G01A) [11], [49], [58], [6].

Для взрослых: Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Для подростков: Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

ДВВ характеризуется колонизацией аэробными или факультативными анаэробными микроорганизмами и отсутствием лактобацилл, увеличением количества незрелых парабазальных эпителиальных клеток [5], [7], [8], [10], [11], [33].

- Рекомендовано молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого с количественной оценкой микрофлоры для диагностики БВ (Молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на

гарднереллу вагиналис (Gadnerella vaginalis); Молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на микроорганизмы-маркеры бактериального вагиноза), АВ, КВВ (Молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на грибы рода кандида (Candida spp.) с уточнением вида) при наличии возможности [59], [60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: При использовании молекулярно-биологических методов следует использовать серийно выпускаемые и зарегистрированные в соответствии с законодательством Российской Федерации наборы реагентов. В настоящее время в мире и в РФ разработаны методики на основе количественной ПЦР в реальном времени для диагностики БВ, АВ, КВВ [59], [60].

- Рекомендовано молекулярно-биологическое исследование на ВПГ 1 и 2 типа (Молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) всем пациенткам с наличием признаков цервицита, у которых исключены ИППП (гонококковая, хламидийная, инфекция, вызванная *M.genitalium,* и трихомониаз), КВВ и БВ и/или при наличии пузырьковых высыпаний [61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств– 3)

Комментарий: Молекулярно-биологическое исследование отделяемого цервикального канала на вирус простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) (в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями по соответствующим нозологиям согласно МКБ10 «Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция»), биологический материал получают из цервикального канала с помощью цервикальной щетки [62].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется пациенткам с воспалительными заболеваниями шейки матки, вульвы и влагалища проведение ультразвукового исследования органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) для исключения сопутствующей гинекологической патологии [3], [63], [64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств– 5)

- Рекомендуется выполнить расширенную кольпоскопию и\или вагиноскопию при выявлении измененных участков шейки матки и влагалища [3], [57], [78], [65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств– 5).

Комментарии: Кольпоскопия (вагиноскопия) позволяет определить отечность и гиперемию стенок влагалища и влагалищной порции шейки матки, мелкоточечные кровоизлияния, эрозии, а также инородные тела и др.

2.5 Иные диагностические исследования

Не применимо.

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

Воспалительные заболевания шейки матки

- Рекомендовано при наличии признаков острого цервицита со слизисто-гнойными выделениями из половых путей (особенно в сочетании с уретритом и наличием факторов риска ИППП) и отсутствии возможности проведения тестирования на возбудителей ИППП назначать эмпирическую системную антимикробную терапию, особенно у женщин моложе 25 лет, или после смены полового партнера, или при наличии у партнера ИППП [1], [14], [18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: Для лечения цервицита у пациенток с высоким риском ИППП и после лабораторного подтверждения ИППП рекомендуется терапия в соответствии с клиническими рекомендациями для соответствующей нозологической формы по МКБ-10 (гонококковая, хламидийная инфекция, урогенитальный трихомониаз, инфекция, вызванная *M. genitalium*). Лечение цервицита у ВИЧ-инфицированных может снизить экскрецию вируса и уменьшить риск его передачи половому партнеру [2], [14].

- Рекомендовано для небеременных пациенток без факторов риска ИППП с цервицитом неустановленной этиологии – назначение терапии после получения результатов лабораторного исследования [2], [66], [67].

Для взрослых: Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Для подростков: Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Воспалительные заболевания влагалища и вульвы

- Рекомендовано пациенткам с вульвовагинитом и/или цервицитом для лечения АВ, ДВВ, СВ проводить интравагинальную антимикробную терапию в различных комбинациях с/без глюкокортикостероидов (G01 Противомикробные препараты и антисептики, применяемые в гинекологии) [3], [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *В качестве антимикробной терапии* вульвовагинитов и цервицитов *используются* антибиотики G01B - Противомикробные средства / антисептики в комбинации с кортикостероидами и G01A - Противомикробные препараты и антисептики, кроме комбинаций с кортикостероидами, все препараты применяются по показаниям в соответствии с инструкциями по применению, в том числе по возрасту: (неомицин+нистатин+полимиксин B и другие), производные имидазола G01AF (метронидазол), противомикробные препараты и антисептики, кроме комбинации с кортикостероидами G01A (G01AA -Антибиотики - нистатин, натамицин**; G01AF Производные имидазола - клотримазол**, метронидазол+миконазол, лидокаин+метронидазол+миконазол, тинидазол+тиоконазол, лидокаин+тинидазол+тиоконазол, бутоконазол) [5], [6], [7], [11], [23], [68], [69], [70], [71], [72], [73].

Лечение АВ метронидазолом** (перорально) или метронидазолом (вагинально) не рекомендовано из-за отсутствия чувствительности возбудителей АВ к данному препарату [6], [74], [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано использование для лечения различной этиологии воспалительных заболеваний влагалища и вульвы противомикробных препаратов и антисептиков, кроме комбинации с кортикостероидами G01A (деквалиния хлорид, G01AX повидон-йод, хлоргексидин** - по показаниям в соответствии с инструкциями по применению, учитывая противопоказания, в том числе по возрасту) [5], [6], [11], [13], [14], [23], [68], [73], [66], [75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: В I триместре беременности лечение АВ и СВ возможно антисептиками (по АТХ - D08A антисептики и дезинфицирующие средства), а со II триместра - также антибиотиками (G01 Противомикробные препараты и антисептики, применяемые в гинекологии) [11]. Данные о применении противодиарейных микроорганизмов A07FA (пробиотиков) при АВ отсутствуют [11].

- Рекомендовано для лечения КВВ пациенткам назначать G01 противомикробные препараты и антисептики, применяемые в гинекологии G01AF – Производные имидазола интравагинально и/или противогрибковые препараты системного действия J02 [5], [11], [13], [14], [23], [76], [77], [78], [79], [80], [81], [82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: В соответствии с инструкциями по применению, учитывая противопоказания, в том числе по возрасту в качестве терапии КВВ рекомендованы противомикробные препараты и антисептики, кроме комбинации с кортикостероидами G01A (G01AA -Антибиотики нистатин, натамицин**, G01AF Производные имидазола – клотримазол**, метронидазол+миконазол, лидокаин+метронидазол+миконазол, фентиконазол, эконазол, сертаконазол; J02A Противогрибковые препараты системного действия - итраконазол, флуконазол**). Выявление *Candida* spp. при микробиологическом (культуральном) исследовании в отсутствие симптомов или признаков вагинита и/или цервицита не является показанием для лечения, так как примерно 10-20% женщин являются носителями *Candida* spp. и других дрожжевых грибов во влагалище [7]. Во время беременности лечение КВВ возможно применение противомикробных препаратов и антисептиков, кроме комбинации с кортикостероидами G01A (клотримазол**, натамицин**) [11], [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

Специфической реабилитации нет.

- Рекомендован всем пациентам осмотр (консультация) врача-физиотерапевта для определения программы реабилитации [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- Рекомендуется всем пациенткам с воспалительными заболеваниями шейки матки, влагалища и вульвы соблюдение гигиенических и поведенческих мер профилактики [3], [76], [38], [81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Гигиенические и поведенческие меры профилактики включают:

- соблюдение правил личной и интимной гигиены;
- исключение случайных половых контактов и смены половых партнеров;
- использование средств барьерной контрацепции;
- исключение бесконтрольного употребления противомикробных препаратов (G01A - Противомикробные препараты и антисептики, кроме комбинаций с кортикостероидами и G01B - Противомикробные средства / антисептики в комбинации с кортикостероидами) антимикотических (G01AF – Производные имидазола);
- исключение влагалищных душей, спринцеваний и др.;
- исключение длительного использования внутриматочных средств и влагалищных диафрагм;
-отказ от тесного синтетического белья и ежедневного использования гигиенических прокладок.

6. Организация оказания медицинской помощи

Лечение воспалительных заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы проводится в амбулаторных условиях.

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

Отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Проведены осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное исследование	Да/нет
2.	При наличии цервицита/вагинита проведено обследование на наличие возбудителей ИППП ***Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Mycopasma genitalium*** – Определение ДНК возбудителей инфекции передаваемые половым путем (Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium) в отделяемом слизистых женских половых органов методом ПЦР, ***Treponema pallidum*** –Определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови	Да/нет
3.	Для лечения АВ, ДВВ, СВ назначена интравагинальная антимикробная терапия препаратами группы G01 Противомикробные препараты и антисептики, применяемые в гинекологии	Да/нет

Список литературы

[1] *Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Sep 21. PMID: 30234930. .*

[2] *Ortiz-de la Tabla, V., & Gutiérrez, F. (2019). Cervicitis: Etiology, diagnosis and treatment. Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica (English Ed.). doi:10.1016/j.eimce.2018.12.011. .*

[3] *Савельева Г. М. и др. Национальное руководство //Акушерство–М.: Гэотар-Медиа. – 2020. .*

[4] *Дрангой, Марина и К. Попова. Воспалительные заболевания у женщин . Литров,*

2022. .

[5] *Sherrard J. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge //International journal of STD & AIDS. – 2018. – T. 29. – №. . .*

[6] *Donders G. G. G. et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger //Research in Microbiology. – 2017. – T. 168. – №. 9-10. – C. 845-858. .*

[7] *Workowski K. A., Bolan G. A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 //MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports. – 2015. – T. 64. – №. RR-03. – C. 1-137. .*

[8] *Ruth Murphy Desquamative inflammatory vaginitis Dermatol Ther. 2004;17(1):47-9. .*

[9] *Mason MJ, Winter AJ. How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis. Sex Transm Infect. 2017;93:8-10. .*

[10] *Orna Reichman , Jack Sobel, Desquamative inflammatory vaginitis Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol . 2014 Oct;28(7):1042-50. .*

[11] *Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J (eds). International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. Lisbon: Admedic, 2023. .*

[12] *Willems HME, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. J Fungi (Basel). 2020 Feb 25;6(1):27. doi: 10.3390/jof6010027. .*

[13] *Denning D.W., Kneale M., Sobel J.D., Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: A systematic review. Lancet Infect. Dis. 2018;18:e339–e347. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8. .*

[14] *Sexually Transmitted Infections: Summary of CDC Treatment Guidelines - 2021. .*

[15] *Sobel JD, Subramanian C, Foxman B, Fairfax M, Gygax SE. Mixed vaginitis-more than coinfection and with therapeutic implications. Curr. Infect. Dis. Rep. 15(2), 104–108 (2013). .*

[16] *Taylor SN et al. Prevalence and treatment outcome of cervicitis of unknown etiology. Sex Transm Dis 2013; 40:379–85. .*

[17] *Abou M, Dällenbach P. Acute cervicitis and vulvovaginitis may be associated with Cytomegalovirus. BMJ Case Rep. 2013 Apr 19;2013. .*

[18] *CADTH 2017 Young C, Argáez C. Management and Treatment of Cervicitis: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines*. .

[19] *Fawaz ZS, Barkati M, Beauchemin MC, Sauthier P, Gauthier P, Nguyen TV. Cervical necrosis after chemoradiation for cervical cancer: case series and literature review. Radiat Oncol. 2013 Sep 23;8:220. doi: 10.1186/1748-717X-8-220*. .

[20] *Manhart L. E., Broad J. M., Golden M. R. Mycoplasma genitalium: should we treat and how? //Clinical infectious diseases. – 2011. – Т. 53. – №. suppl_3. – С. S129-S142*. .

[21] *Horner P, Donders G. Should we be testing for urogenital Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum in men and women? - a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018*. .

[22] *Kletzel HH, Rotem R, Barg M, Michaeli J, Reichman O. Ureaplasma urealyticum: the Role as a Pathogen in Women's Health, a Systematic Review. Curr Infect Dis Rep. 2018 Jun 29;20(9):33*. .

[23] *Paavonen J. A., Brunham R. C. Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin Number 215 //Obstetrics & Gynecology. – 2020. – Т. 135. – №. 5. – С. 1229-1230*. .

[24] *Qi W et al. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis. Front Cell Infect Microbiol. 2021 Nov 2;11:759795*. .

[25] *Eleutério J Jr, Campaner AB, de Carvalho NS. Diagnosis and treatment of infectious vaginitis: Proposal for a new algorithm. Front Med (Lausanne). 2023*. .

[26] *Reichman, O., & Sobel, J. Desquamative inflammatory vaginitis. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology 2014 Oct;28(7):1042-50*. .

[27] *Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М. Краткое руководство по микроскопической диагностике инфекций, передаваемых половым путем. – Спб: ООО «Издательство Фолиант», 2004*. .

[28] *Moore, Ainsley, et al. "Recommendation on screening for chlamydia and gonorrhea in primary care for individuals not known to be at high risk." CMAJ 193.16 (2021): E549-E559*. .

[29] *World Health Organization. WHO guidelines for the treatment of Neisseria gonorrhoeae. World Health Organization, 2016*. .

[30] *McGowin, Chris L., and Colin Anderson-Smits. "Mycoplasma genitalium: an emerging*

cause of sexually transmitted disease in women." PLoS Pathog 7.5 (2011): e1001324. .

[31] *Mattson SK, Polk JP, Nyirjesy P. Chronic Cervicitis: Presenting Features and Response to Therapy. J Low Genit Tract Dis 2016. .*

[32] *Sobel JD, Reichman O, Misra D, Yoo W. Prognosis and treatment of desquamative inflammatory vaginitis. Obstet Gynecol 2011; 117:850. .*

[33] *Mark J Mason, Andrew J Winter How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis Sex Transm Infect. 2017. .*

[34] *Hillier SL, Austin M, Macio I, et al. Diagnosis and Treatment of Vaginal Discharge Syndromes in Community Practice Settings. Clin Infect Dis 2021; 72:1538. .*

[35] *Czeizel AE, Kazy Z, Vargha P. A case-control teratological study of vaginal natamycin treatment during pregnancy. Reprod Toxicol. 2003. .*

[36] *Simms I, Stephenson JM, Mallinson H, et al. Risk factors associated with pelvic inflammatory disease. Sex Transm Infect. 2006;82(6):452–457. .*

[37] *Aghaizu, Adamma et al. "Frequency and risk factors for incident and redetected Chlamydia trachomatis infection in sexually active, young, multi-ethnic women: a community based cohort study." Sexually transmitted infections vol. 90,7 (2014): 524-8. .*

[38] *Овсянникова Т. В. и др. Заболевания шейки матки. Клиника, диагностика, лечение. – 2013. .*

[39] *Anderson J, Paterek E. Vaginal Foreign Body Evaluation and Treatment. 2023 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. .*

[40] *Garud MA, Saraiya U, Paraskar M, Khokhawalla J. Vaginal parasitosis. Acta Cytol.Jan-Feb 1980;24(1):34-5. .*

[41] *Anderson MR, Klink K, Cohrssen A. Evaluation of vaginal complaints. JAMA 2004; 291:1368. .*

[42] *Taylor MM, Toskin I, Kiarie J, Santesso N, Unemo M. Diagnosing sexually transmitted infections in resource-constrained settings: challenges and ways forward. J Int AIDS Soc. 2019 Aug;22 Suppl 6. .*

[43] *Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. Clin Infect Dis. 2018 Aug 31;67(6):e1-e94. .*

[44] *Satyaputra F, Hendry S, Braddick M, Sivabalan P, Norton R. The Laboratory Diagnosis*

of Syphilis. J Clin Microbiol. 2021. .

[45] *Coorevits L et al. Identifying a consensus sample type to test for Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis and human papillomavirus. Clin Microbiol Infect. 2018 Dec;24(12). .*

[46] *Tuddenham S., Hamill M. M., Ghanem K. G. Diagnosis and treatment of sexually transmitted infections: a review //Jama. – 2022. – T. 327. .*

[47] *Nyirjesy P, Banker WM, Bonus TM. Physician Awareness and Adherence to Clinical Practice Guidelines in the Diagnosis of Vaginitis Patients: A Retrospective Chart Review. Popul Health Manag. 2020. .*

[48] *Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. J Clin Microbiol 1991; 29 : 297- 301. .*

[49] *Анкирская А.С., Муравьева В.В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. Том 8, №1, 2020 с.69-76. .*

[50] *Румянцева Т.А., с соавт. Диагностика КВВ: сопоставление информативности клинических данных и результатов лабораторных исследований, 2015. .*

[51] *Sobel R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant Candida species. Expert Opin Pharmacother. 2018 Jun;19(9):971-977. .*

[52] *Shahid Z, Sobel JD. Reduced fluconazole susceptibility of Candida albicans isolates in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: effects of long-term fluconazole therapy. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;64:354–6. .*

[53] *Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, et al. Fluconazole-resistant Candida albicans vulvovaginitis. Obstet Gynecol 2012;120:1407–14. .*

[54] *Клиническая интерпретация результатов микроскопического метода диагностики урогенитальных инфекций. Рекомендации для врачей/ Соколовский Е.В., Кисина В.И., Савичева А.М., Домейка М., Забиров К.И., Потекаев С.Н..- Издательство Н-Л.- Санкт-Петербург.- 2010. .*

[55] *G.G. Donders, A. Vereecken, E. Bosmans, A. Dekeersmaecker, G. Salembier, B. Spitz. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. Br J Obstet Gynaecol, 109 (2002), pp. 34-43. .*

[56] *Tempera G, Furneri PM. Management of aerobic vaginitis. Gynecol Obstet Invest.*

2010;70(4):244-9. .

[57] *Michelle J et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. ASCCP COLPOSCOPY RECOMMENDATIONS, Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 21, Number 4, October 2017. .*

[58] *Donders G. G. G., Ruban K., Bellen G. Selecting anti-microbial treatment of aerobic vaginitis //Current Infectious Disease Reports. – 2015. – Т. 17. – №. 5. .*

[59] *Rumyantseva T. A. et al. Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR //Archives of gynecology and obstetrics. – 2016. – Т. 294. – №. 1. – С. 109-114. .*

[60] *Савочкина Ю.А., Румянцева Т.А., Долгова Т.И., Гущин А.Е. Разработка методики на основе количественной мультиплексной ПЦР для диагностики вульвовагинального кандидоза, Клиническая лабораторная диагностики 2015г №4. .*

[61] *Arshad Z. et al. Tools for the diagnosis of herpes simplex virus 1/2: systematic review of studies published between 2012 and 2018 //JMIR public health and surveillance. – 2019. .*

[62] *Клинические рекомендации "Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция клинические рекомендации ", 2023. .*

[63] *Пестрикова Т. Ю., Юрасов И. В., Юрасова Е. А. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы) //Гинекология. – 2018. – Т. 20. .*

[64] *Серов В. Н., Дубницкая Л. В., Тютюнник В. Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения //РМЖ. Мать и дитя. – 2011. – Т. 19. .*

[65] *Димитриади Т. А., Холодная Т. О. Диагностика и лечение патологии шейки матки: современный взгляд на проблему //Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2007. .*

[66] *Meena V, Bansal CL. Study to evaluate targeted management and syndromic management in women presenting with abnormal vaginal discharge. J Obstet Gynaecol India. 2016 Oct;66(Suppl 1):534–40. .*

[67] *Management and Treatment of Cervicitis: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines, Version: 1.0,Publication Date: September 21, 2017. .*

[68] *The EuroSTIpocket 2019 is a summary of the treatments and procedures of the European guidelines published available on the IUSTI website as of June 2019. .*

[69] *Qian Liang, Nan Li, Shurong Song, Aihua et al. High-dose nifuratel for simple and mixed aerobic vaginitis: A single-center prospective open-label cohort study. The journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2016. .*

[70] *Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования: терапия острого вагинита неспецифической и смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2019;(8):150–158. .*

[71] *Obiero J, Rulisa S, Ogongo P, Wiysonge CS Nifuratel-Nystatin combination for the treatment of mixed infections of bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis and trichomonal vaginitis (Protocol) Cochrane Database of Systematic Reviews 2018. .*

[72] *Franco Polatti Bacterial Vaginosis, Atopobium vaginae and Nifuratel Department of Obstetrics and Gynecology, Policlinico San Matteo, University of Pavia, Pavia, Italy Current Clinical Pharmacology, 2012. .*

[73] *Аполихина И.А. и др. Систематический обзор эффективности и безопасности применения нифурателa у женщин с заболеваниями, сопровождающимися патологическими выделениями из половых путей. Акушерство и гинекология. 2023. .*

[74] *Jahic M. Aerobic Vaginitis Caused by Enterococcus Faecalis - Clinical Features and Treatment. Mater Sociomed. 2022 Dec;34(4):291-295. .*

[75] *Волина С.Г., Гребенкин Б.Е. Применение гексикона для лечения инфекционных вагинитов. Гинекология. 2004; 6(1): 14-9. .*

[76] *Werner Mendling,J Brasch. Weissenbacher Guideline: vulvovaginal candidosis Mycoses. 2015. .*

[77] *Eliot B. W., Howat R. C., Mack A. E. A comparison between the effects of nystatin, clotrimazole and miconazole on vaginal candidiasis// Br J Obstet Gynaecol. - 1979. .*

[78] *Fen Qin,Quan Wang, Chunlian Zhang,Caiyun Fang, Liping Zhang,Hailin Chen, Mi Zhang, Fei Cheng Efficacy of antifungal drugs in the treatment of vulvovaginal candidiasis: a Bayesian network meta-analysis Infect Drug Resist.2018. .*

[79] *Pitsouni E, Iavazzo C, Falagas ME. Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trials// Am J Obstet Gynecol. – 2008. - 198(2). .*

[80] *Fong I. W., Bannatyne R. M., Wong P. Lack of in vitro resistance of Candida albicans to ketoconazole, itraconazole and clotrimazole in women treated for recurrent vaginal*

candidiasis// GenitourinMed. – 1993. - 69 (1). .

[81] *Sobel J, Wiesenfeld H, Martens M, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. N Engl J Med 2004. .*

[82] *Donders G. et al. Management of recurrent vulvovaginal candidosis: Narrative review of the literature and European expert panel opinion //Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2022. .*

[83] *Порядок проведения микроскопического исследования мазков из урогенитального тракта. Методические рекомендации для специалистов по лабораторной диагностике / А.М. Савичева, Е.В. Соколовский, М. Домейка. – Санкт-Петербург: Издательство Н-Л, 2007. .*

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Адамян Лейла Владимировна - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Заслуженный деятель науки России, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и Репродуктивной медицины Российского Университета Медицины, главный специалист Минздрава России по гинекологии, является членом общества по репродуктивной медицине и хирургии, Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, Российской ассоциации по эндометриозу, Российского общества акушеров-гинекологов.
2. Аполихина Инна Анатольевна - д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова" Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
3. Артымук Наталья Владимировна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе (г. Кемерово), является членом президиума правления Российского общества акушеров-гинекологов, президент Кемеровской региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов».
4. Асатурова Александра Вячеславовна – д.м.н., заведующая 1-м патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ.
5. Байрамова Гюльдана Рауфовна д.м.н., профессор, заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и

перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, член Российского общества акушеров-гинекологов

6. Баранов Игорь Иванович - д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, член Российского общества акушеров-гинекологов
7. Беженарь Виталий Федорович - Беженарь Виталий Федорович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, является членом общества по репродуктивной медицине и хирургии, Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, Российского общества акушеров-гинекологов.
8. Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Дальневосточном федеральном округе (г. Чита), является членом Российского общества акушеров-гинекологов, президент Забайкальского общества акушеров-гинекологов.
9. Горбунова Елена Алексеевна - врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, врач физиотерапевт, научный сотрудник отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова" Минздрава России
10. Гущин Александр Евгеньевич – ведущий научный сотрудник Московского научно-практического Центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы
11. Довлетханова Эльмира Робертовна - к.м.н., старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова" Минздрава России.
12. Крутова Виктория Александровна – д.м.н., профессор, главный врач клиники, проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО Кубанский Государственный

университет Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, главный внештатный специалист Минздрава России по гинекологии, главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью женщин в ЮФО.

13. Кузьмин Владимир Николаевич – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Института клинической медицины именя Н.А.Семашко ФГБУ ВО «Российский Университет Медицины»
14. Малышкина Анна Ивановна - д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова». заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, главный внештатный специалист Минздрава России по гинекологии, главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью женщин в ЦФО.
15. Муравьева Вера Васильевна - к.б.н., старший научный сотрудник института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
16. Павлович Станислав Владиславович - к.м.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова" Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО
17. Прилепская Вера Николаевна - д.м.н., профессор, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова" Минздрава России.
18. Припутневич Татьяна Валерьевна – член-корреспондент РАН, д.м.н., доцент, директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова" Минздрава России
19. Савичева Алевтина Михайловна - д.м.н., профессор, заведующая отделом медицинской микробиологии, заведующая лабораторией клинической микробиологии ФГБНУ «НИИАГиР» им. Д.О. Отта, заведующая кафедрой

клинической лабораторной диагностики ФГБОУ СПб ГПМУ МЗ РФ, заслуженный деятель науки

20. Тоноян Нарине Марзпетуновна – кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог отделения оперативной гинекологии ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ.
21. Филиппов Олег Семенович – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный внештатный акушер-гинеколог ФМБА России, заместитель директора ФНКЦ детей и подростков ФМБА России, профессор кафедры акушерства, гинекологии и Репродуктивной медицины Российского Университета Медицины.
22. Шабанова Наталья Евгеньевна – к.м.н., доцент, заведующий отделения клинической фармакологии антимикробных и иммунобиологических препаратов института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
23. Ярмолинская Мария Игоревна - руководитель отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им.Д.О.Отта», заведующий отделением гинекологии №2, руководитель центра «Диагностики и лечение эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, профессор РАН, д.м.н., профессор, член Российского общества акушеров-гинекологов.

Конфликт интересов: отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-акушеры-гинекологи,
2. Врачи-дерматовенерологи,
3. Врачи общей практики (семейные врачи),
4. Студенты, ординаторы, аспиранты, преподаватели медицинских вузов.

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 учётом следующих нормативно-правовых документов:

Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология».

Приказ Минздрава России от 15.11.2012 N 924н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "дерматовенерология».

Приказ Минздрава России от 18.05.2021 № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований».

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».

Порядок получения клинического материала для микроскопического исследования влагалищного отделяемого [49], [54], [83].

Взятие материала для исследования проводит врач-акушер-гинеколог. После введения во влагалище зеркала отделяемое берут стерильным дакроновым тампоном из заднего и боковых сводов или с патологически измененных участков слизистой. Для микроскопического исследования пробу влагалищного отделяемого переносят на предметное стекло, стараясь, чтобы материал распределился равномерно, сохраняя естественное взаиморасположение всех компонентов микробиоценоза. Препарат высушивают на воздухе и в тот же день в закрытой маркированной ёмкости, отправляют в лабораторию в тот же день. В случае более длительного хранения препарат можно зафиксировать в пламени горелки или 96% спиртом. Фиксированные препараты можно хранить при комнатной температуре в течение нескольких дней. Для молекулярно-биологического (ПЦР) исследования образец биоматериала переносят в пробирку с транспортной средой, рекомендуемой производителем наборов реагентов. При отсутствии транспортной среды возможно использование физиологического раствора.

Порядок получения клинического материала: 1. Для микроскопического исследования, 2. Для культурального исследования (посев), 3. Для ПЦР

Образец биологического материала из цервикального канала шейки матки берут в зеркалах. Для взятия материала используют тампон для забора пробы, урогенитальный зонд. Наружное отверстие цервикального канала необходимо тщательно освободить от вагинальных выделений с помощью ватного или марлевого тампона, чтобы предотвратить возможную контаминацию. Тампон или зонд вводят в цервикальный канал на глубину 1-2 см и несколько раз вращают. Биологический материал с тампона переносят на предметное стекло, прокатывая его по стеклу.

Для культурального или ПЦР исследования клинический материал, взятый тампоном, помещают в специальную транспортную среду.

Возможно взятие биологического материала из влагалища самой женщиной с использованием теста для самозабора материала (устройство для самостоятельного взятия пробы для лабораторной диагностики в гинекологии) по схеме производителя без использования транспортной среды с последующим проведением ПЦР-исследования.

Интерпретация результатов микроскопии

При микроскопическом исследовании влагалищного отделяемого оценивают [49] [54] [83]:

- **состояние вагинального эпителия:** преобладание клеток поверхностного, промежуточного или парабазального/базального слоёв, наличие «ключевых» клеток – поверхностных эпителиальных клеток, густо покрытых адгезированными на них мелкими грамвариабельными палочками/кокками, скрывающими границы клетки, или «ложно-ключевых» клеток – повышенная адгезия на эпителиальных клетках грамположительных палочек, морфотипа лактобацилл.

- **лейкоцитарную реакцию:** её наличие, степень выраженности, проявление фагоцитоза, его завершенность;

- **состав микрофлоры:** количественная и качественная оценка её по морфологическим и тинкториальным свойствам. Наличие бластоспор и/или псевдомицелия дрожжеподобных грибов.

Критерии микроскопической диагностики различных состояний вагинального биотопа **(при увеличении микроскопа ×1000)**

Состояние микроценоза влагалища	**Вагинальный эпителий**	**Лейкоцитарная реакция, соотношение лейкоцитов к клеткам плоского эпителия (Л:Э)**	**Общее количество микроорганизмов**	**Доминирующий морфотип**
Нормоценоз	Клетки поверхностных слоёв, промежуточного слоя (соотношение может меняться в зависимости от фазы менструального цикла, во время беременности много промежуточных клеток; число их увеличивается при выраженном воспалительном процессе), иногда (при повышенном уровне эстрогенов) встречаются «ложно-ключевые» клетки.	Отсутствует или слабо выражена – от единичных до 10 лейкоцитов в поле зрения; Л:Э=1:1	Умеренное или большое	Лактобациллы; другие морфотипы либо отсутствуют, либо их количество исчисляется единичными микробными клетками в редких полях зрения
Бактериальный вагиноз	Клетки поверхностных и промежуточных слоёв, часто встречаются «ключевые» клетки	Как правило, отсутствует (если она выражена - следует думать о смешанной инфекции); Л:Э<1:1	Массивное, реже - большое	Строгих анаэробов и гарднереллы; морфотипы лактобацилл отсутствуют или определяются как единичные не во всех полях зрения
Кандидозный вульвовагинит	Преимущественно поверхностные клетки, но может быть много промежуточных и даже парабазальных клеток (пропорционально тяжести клинического течения заболевания)	От умеренной (10-15 лейкоцитов в поле зрения светового микроскопа) до резко выраженной (30-50 и более лейкоцитов в поле зрения);Л:Э>1:1, чаще 10:1	Умеренное или большое;	Лактобацилл, присутствуют дрожжевые клетки, фрагменты псевдомицелия с бластоспорами.

Кандидозный вульвовагинит + БВ	Клетки преимущественно поверхностных и промежуточных слоёв, присутствуют «ключевые» клетки	Умеренная или выраженная	Массивное Реже – большое	Морфотипы строгих анаэробов и гарднереллы, присутствуют дрожжевые клетки и/или фрагменты псевдомицелия гриба; лактобациллы отсутствуют или выявляются единичные морфотипы в поле зрения
Бессимптомное носительство дрожжевых грибов	Клетки поверхностных и промежуточных слоёв	Не выражена, единичные лейкоциты в поле зрения	Умеренное или большое	Морфотипы лактобацилл, грибы чаще всего не выявляются или в редких полях зрения встречаются единичные дрожжевые клетки
Аэробный вагинит	Поверхностные и промежуточные клетки, при выраженном воспалительном процессе встречаются парабазальные клетки	Выражена (в разной степени) лейкоцитарная реакция (>10 лейкоцитов в поле зрения); Л:Э>1:1, чаще 10:1	Умеренное	Лактобациллы отсутствуют, или их количество снижено;преобладают морфотипы условно-патогенных микроорганизмов – колиформные палочки или грам(+) кокки
Промежуточный вариант	Поверхностные клетки, могут встречаться единичные «ключевые» клетки или отмечается склонность к их формированию	Не >10 в поле зрения;	Умеренное или большое	Доминируют морфотипы строгих анаэробов и гарднереллы в сочетании с умеренно сниженным титром лактобацилл
Цитолитический вагиноз	Большинство клеток эпителий подвергнуто цитолизу, в мазке преобладают элементы деструкции клеток (детрит, обнаженные ядра поверхностных и промежуточных клеток)	Отсутствуют или их количество не превышает 10 в поле зрения	Большом количестве	Морфотипы типичных лактобацилл

Вагинальная эпителиальная атрофия	В зависимости от степени атрофии слизистой оболочки влагалища эпителий представлен различным соотношением числа промежуточных и парабазальных клеток. По мере нарастания атрофии увеличивается число парабазальных и базальных клеток	Чаще не превышает 10 в поле зрения	Отсутствует	Могут встречаться в редких полях зрения единичные лактоморфотипы или морфотипы условно-патогенных микроорганизмов

Микроскопическое исследование по Дондерсу

Для диагностики АВ используется микроскопическое исследование по методу G. Donders [6]. При данном исследовании учитывается соотношение лактобациллярной и нелактобациллярной микрофлоры, количество лейкоцитов и их соотношение с количеством эпителиальных клеток, лизосомальная активность лейкоцитов (токсичные лейкоциты выглядят округлыми и раздутыми, с лизосомами внутри), отношение количества парабазальных эпителиоцитов к количеству эпителиоцитов поверхностных и средних слоев. Суммирование баллов по каждой позиции дает общий счет от 0 до 10. При числе баллов <3 констатируют отсутствие АВ, 3 или 4 –легкая форма АВ, 5 или 6 – умеренная форма АВ, >6 – как тяжелая форма АВ (соответствует десквамативному воспалительному вагиниту).

Критерии микроскопической диагностики аэробного вагинита

(при увеличении микроскопа ×400)

Баллы	**Лактобациллярная микрофлора**	**Лейкоциты**	**Токсичные лейкоциты**	**Другая микрофлора**	**Парабазальные эпителиоциты**
0	Лактобациллы существенно превалируют над другой микрофлорой	≤10 в поле зрения	Отсутствуют или встречаются очень редко	Отсутствует или присутствует в незначительном количестве	Отсутствуют или <1%
1	Количество лактобацилл значительно снижено на фоне значительного увеличения другой микрофлоры	>10 в поле зрения, но ≤10 на одну эпителиальную клетку	≤50% всех лейкоцитов	Маленькие колиформные бациллы	≤10% всех эпителиоцитов
2	Лактобациллы отсутствуют или присутствуют в незначительном количестве на фоне избыточного роста другой микрофлоры	>10 на одну эпителиальную клетку	>50% всех лейкоцитов	Кокки или цепочки кокков	>10% всех эпителиоцитов

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Пациентка с подозрением на цервицит, вагинит, вульвит

Сбор жалоб, анамнеза и оценка факторов риска ИППП

Оценка клинической картины и обследование пациентки, включая лабораторную диагностику:

- взятие биологического материала на молекулярно-биологическое исследование – полимеразная цепная реакция (ПЦР) отделяемого слизистых оболочек женских половых органов
- определение концентрации водородных ионов (pH) отделяемого слизистой оболочки влагалища
- микроскопическое исследование, предпочтительно с использованием окраски влагалищного мазка по Граму, и микробиологического (культурального) исследования отделяемого женских половых органов на анаэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы
- проведение ультразвукового исследования органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное)

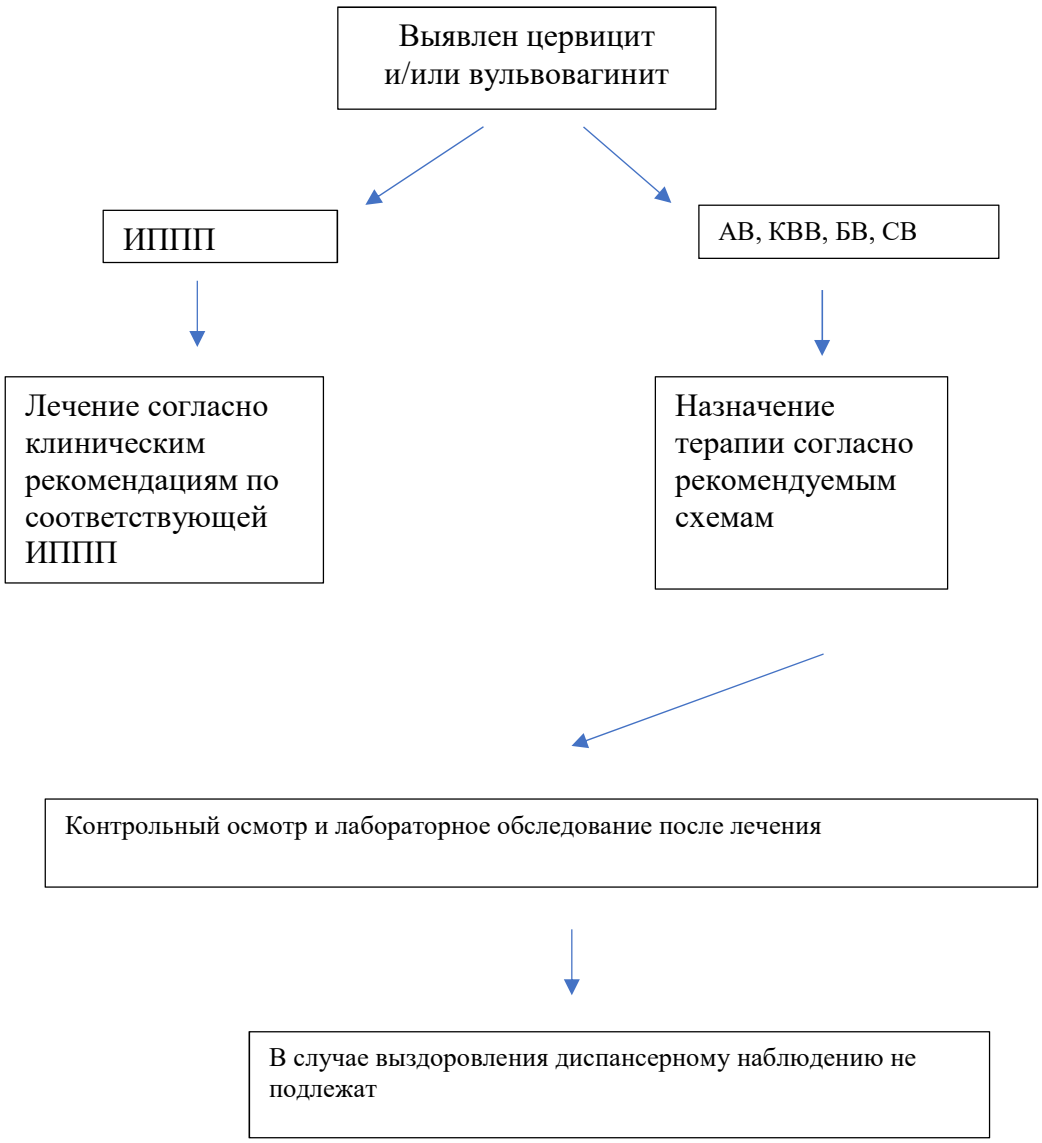


Таблица 1. *Локальная терапия вульвовагинитов*

(Лекарственные препараты применяются по показаниям в соответствии с инструкциями по применению, учитывая противопоказания, в том числе по возрасту)

Код АТХ	**Наименование группы**	**МНН**
G01	Противомикробные препараты и антисептики, применяемые в гинекологии	
G01A	Противомикробные препараты и антисептики, кроме комбинаций с кортикостероидами	
G01AA	Антибиотики	Нистатин
		Натамицин**
		Хлорамфеникол
		Клиндамицин
		нистатин в комбинации с другими средствами
G01AC	Производные хинолина	деквалиния хлорид
G01AF	Производные имидазола	Метронидазол
		Клотримазол**
		Эконазол
		Орнидазол
		Фентиконазол
		Бутоконазол
		Сертаконазол
G01AX	Другие противомикробные препараты и антисептики	Хлоргексидин**
		повидон-йод
G01B	Противомикробные средства / антисептики в комбинации с кортикостероидами	
G01BA	Антибиотики и кортикостероиды	

Приложение В. Информация для пациента

В период лечения необходимо воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции до установления излеченности вульвовагинита и/или цервицита.

С целью установления излеченности необходима повторная явка к врачу-акушеру-гинекологу для обследования через 7-14 дней после окончания лечения ввульвовагинита и/или цервицита.

Необходимо соблюдать правила личной гигиены и избегать незащищенных половых контактов. Следует проводить интимную гигиену с использованием средств интимной гигиены.

С целью предотвращения повторных эпизодов вульвовагинита необходимо избегать бесконтрольного употребления антибактериальных препаратов системного действия, своевременно лечить эндокринные, гинекологические заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта, отказаться от вагинальных спринцеваний (это фактор риска развития аэробного вагинита), тесного синтетического белья и ежедневного использования гигиенических прокладок.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Отсутствуют.

Клинические рекомендации

Сперматоцеле

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N43.4, D29.3

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- 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

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) 5

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровья: 5

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 6

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 6

2.1 Жалобы и анамнез 7

2.2 Физикальное обследование 7

2.3 Лабораторные диагностические исследования 7

2.4 Инструментальные диагностические исследования 8

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 9

3.1 Хирургическое лечение: 9

Диетотерапия 9

Обезболивание 9

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.....10

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....10

6. Организация оказания медицинской помощи 10

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния) 10

Критерии оценки качества медицинской помощи 10

Список литературы.....11

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....14

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 14

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....15

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 16

Приложение В. Информация для пациента 16

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....16

Список сокращений

ЭК-эпидидимальные кисты

УЗИ-ультразвуковое исследование

УДД — уровень достоверности доказательств

УУР — уровень убедительности рекомендаций

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

МРТ — магнитно-резонансная томография

АТХ (АТС) — анатомо-терапевтико-химическая классификация лекарственных средств

ГРЛС — государственный реестр лекарственных средств

МНН — международное непатентованное наименование

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем.

Термины и определения

Эпидидимальные кисты – это – полостные образования, содержащие серозную жидкость. Киста придатка заполнена жидкостью, по составу приближенной к транссудату.

Сперматоцеле – это соединительнотканная полость, связанную с придатком, выстланная изнутри цилиндрическим эпителием. Содержимым сперматоцеле является семенная жидкость нейтральной или щелочной реакции, в ней выявляются жировые тельца, единичные лейкоциты и эпителиальные клетки

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

N43.4 (D29.3) – Эпидидимальные кисты (ЭК), или кисты придатка яичка, являются доброкачественными образованиями, располагающимися чаще всего в области головки придатка яичка. Семенные кисты придатка яичка встречаются достаточно часто, их доля составляет до 7% в структуре всех выявляемых объёмных образований органов мошонки. ЭК – полостные образования, содержащие серозную жидкость [17]. Сперматоцеле представляет собой соединительнотканную полость, связанную с придатком, выстланную изнутри цилиндрическим эпителием. Отличительным признаком сперматоцеле и кисты придатка является характер внутреннего содержимого этих образований

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

Полагают, что кисты придатка яичка образуются вследствие нарушений процессов эмбриогенеза, ответственных за формирование канальциевого аппарата гонад, а также при травмах мошонки, остром и хроническом эпидидимитах, приводящих к облитерации семенных канальцев. Пул сперматозоидов, встречая на своём пути препятствие в форме абортивно оканчивающегося канальца, накапливается, что способствует дилатации канальца и образованию кистозной полости [17, 19]. ЭК могут быть одиночными и множественными, с одно- и двусторонней локализацией.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Достоверных эпидемиологических данных на момент написания рекомендаций нет.

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

N43.4 Сперматоцеле

D29.3 Доброкачественное новообразование придатка яичка

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификации данного заболевания не существует

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

Клинические проявления сперматоцеле вариабельны и напрямую зависят от размера и локализации эпидидимальных кист. В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно и является случайной находкой, например, при самообследовании. При увеличении в размерах кисты и сдавлении ткани придатка появляется болевой синдром различной интенсивности, возможно увеличение половины мошонки со стороны поражения. Так же возможны нарушения/изменения в анализах спермограммы (олиго\азооспермия) в случае локализации кисты в хвосте придатка со сдавлением эпидидимального протока.

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

Диагностика эпидидимальных кист не составляет затруднений. В большинстве случаев она ограничивается 1-2 диагностическими приемами.

Критерии установления диагноза основаны на 3-х основных методиках:

1) *Данных анамнеза*
2) *Данных физикального обследования*
3) *Данных инструментального обследования*

Комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки остаётся основным диагностическим и наиболее надёжным методом выявления ЭК. Применение УЗИ у данной категории пациентов позволяет своевременного выявить характер патологических изменений в эпидидимусе и определить показания к оперативному лечению.

Наличие в придатке анэхогенного образования, вокруг которого участки гипеваскуляризации не определяются, позволяет считать их признаком кисты придатка. Метод является особенно значимым при обследовании пациентов с клинически проявляющимися кистами придатка яичка (болевой синдром, увеличенная мошонка) [21, 22].

2.1 Жалобы и анамнез

Рекомендуется при сборе жалоб и анамнеза с целью определения тактики обследования у всех пациентов с подозрением на сперматоцеле выяснить наличие жалоб на:

- ✓ пальпируемое образования в мошонке;
- ✓ наличие болевого синдрома в области образования;
- ✓ давность появления указанных жалоб [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Обычно пациенты с кистой придатка яичка не предъявляют жалоб и заболевание часто выявляется при обследовании по поводу иной патологии органов мошонки. В редких случаях перекрута кисты придатка жалобы будут характерны для синдрома острой мошонки [2].*

2.2 Физикальное обследование

Рекомендуется при подозрении на сперматоцеле провести пальпацию мужских половых органов (пальпация при патологии мужских половых органов) в том числе в положении пациента «стоя» с целью дифференциальной диагностики с заболеваниями органов мошонки [2, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Физикальное обследование заключается в осмотре и пальпации органов мошонки. Осмотр проводиться в положении пациента стоя. При осмотре отмечается наличие округлого образования эластической консистенции, безболезненного при пальпации и не спаянного с окружающими тканями (локализация в пределах органа может быть различной, но в большинстве случаев это головка придатка)*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется всем мужчинам с жалобами на бесплодие, изменение эякулята или при локализации кисты в области хвоста придатка (риск обструкции), выполнять базовое исследование эякулята (спермограмму), включая определение объема эякулята, концентрации сперматозоидов, общего числа сперматозоидов, долей подвижных сперматозоидов (включая доли сперматозоидов с медленной и быстрой поступательной подвижностью), доли нормальных форм сперматозоидов и концентрации круглых клеток, а при значении доли подвижных сперматозоидов менее 40% – определение доли живых сперматозоидов, с целью определения показателей фертильности. [9, 19, 24, 31, 32, 33, 34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Рекомендуется пациентам со сперматоцеле, при клинико-анамнестических признаках ИППП **выполнить** молекулярно-биологическое исследование отделяемого из уретры на возбудителей инфекции, передаваемых половым путем (Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium)**,** с целью выявления возбудителей урогенитальных заболеваний [22, 27, 28, 29, 30]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется выполнение ультразвукового исследования органов мошонки всем пациентам с подозрением на сперматоцеле (при возможности с допплерографией) для установления диагноза и исключения сопутствующей патологии (опухоль, варикоцеле, орхоэпидидимит). [1, 7, 21, 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки остаётся основным диагностическим и наиболее надёжным методом выявления ЭК. Применение УЗИ у данной категории пациентов позволяет своевременного выявить характер патологических изменений в эпидидимисе и определить показания к оперативному лечению. Наличие в придатке анэхогенного образования, вокруг которого участки гипеваскуляризации не определяются, позволяет считать их признаком кисты придатка. Метод является особенно значимым при обследовании пациентов с клинически проявляющимися кистами придатка яичка (болевой синдром, увеличенная мошонка).

Рекомендуется в случае диагностических затруднений, недостаточной информативности УЗИ органов мошонки выполнить магнитно-резонансную томографию мошонки (при необходимости с контрастированием), с целью уточнения диагноза [25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: В случае, когда УЗИ органов мошонки не помогают с достаточной достоверностью поставить диагноз, то имеет смысл провести МРТ мошонки с контрастированием. Методика МРТ позволяет с высокой точность поставить диагноз.

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

Лечение кист придатка заключается только в хирургических методах коррекции.

3.1 Хирургическое лечение:

Рекомендуется хирургическое лечение кисты придатка яичка при:

- ✓ болевом синдроме;
- ✓ размере кисты более 10 мм и продолжающемся ее росте;
- ✓ перекруте кисты придатка яичка;
- ✓ инфицировании кисты;
- ✓ напряженной кисте;
- ✓ подозрение на обструктивную олиго-/азооспермию. [11, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Рекомендуется при наличии показаний выполнять иссечение кисты придатка яичка с использованием прецизионной техники и избеганием травматизации окружающих тканей. [11, 12, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Вылущивание/иссечение кисты считается традиционной методикой хирургического лечения эпидидимальных кист. Техника заключается послойном выделении кисты придатка со стороны поражения с сохранением ее целостности и последующим послойным ушиванием раны.

Диетотерапия

Диетотерапия не предусмотрена.

Обезболивание

Проводится в рамках соответствующих хирургических процедур

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

Реабилитационных мероприятий для данной группы пациентов не предусмотрено.

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

Специализированных профилактических мероприятий для данной группы пациентов не предусмотрено. В диспансерном наблюдении не нуждаются.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации: Проведение оперативного вмешательства с целью устранения сперматоцеле.

Показания для экстренной госпитализации: при развитии осложнений, болевом синдроме.

Показания к выписке пациента из стационара: Завершение оперативного вмешательства.

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

Данных нет.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнен сбор анамнеза пациентам с подозрением на сперматоцеле	Да/нет
2	Выполнено физикальное обследование (пальпация при патологии мужских половых органов) пациентам с подозрением на сперматоцеле	Да/нет
3	Выполнено ультразвуковое исследование органов мошонки пациентам с подозрением на сперматоцеле	Да/нет
4	Выполнено хирургическое лечение сперматоцеле при наличии показаний и отсутствии противопоказаний	Да/нет

Список литературы

1. Анисимов А. В. Дифференциальная ультразвуковая диагностика жидкостных объемных образований органов мошонки // Sonoace international. 2001. № 9. С. 40-49.

2. Аполихин О. И., Сивков А. В., Ефремов Е. А. и др. Клинико-статистическая классификация андрологических болезней // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 1. С. 17-25.

3. Атаева С. Х., Ахмедов Я. А. УЗИ высокого разрешения для детской патологии мошонки // Uzbek journal of case reports. 2022. Т. 2. № 1. С. 18-22.

4. Бондаренко С. В., Тарусин Д. И. Поражения семявыносящих путей у детей и подростков // Андрология и генитальная хирургия. 2005. Т. 6. № 1. С. 6-16.

5. Гареев В. Д., Ермакова Л. А. Клинико-анатомические характеристики сперматоцеле у детей // FORCIPE. 2020. Т. 3. № S. С. 236.

6. Григоренко А. В. , Писклаков А. В., Пономарев В. И. и др. Использование скротоскопии для диагностики и лечения заболеваний органов мошонки у детей // Вятский медицинский вестник. 2023. Т. 80. № 4. С. 8-12.

7. Делягин В. М., Герберг А. М., Демина Е. С., Сенякович Н. Б. Роль УЗИ в диагностике состояния органов мошонки // SonoAce-Ultrasound. 2000. № 7. С. 74-83.

8. Довжанский И. В., Зубарева Е. В. Местная анестезия артикаином при хирургическом лечении пациентов со сперматоцеле // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2023. Т. 13. № 2S. С. 236.

9. Жиборев Б. Н. Сперматоцеле как причина инфертильности // Андрология и генитальная хирургия. 2011. Т. 12. № 2. С. 123-124.

10. Зубарев В. А., Архангельский А. И., Должанский И. В. и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности местной анестезии артикаином и лидокаином при оперативном лечении сперматоцеле // Дневник казанской медицинской школы. 2023. № 2 (40). С. 14-17.

11. Зубарев В. А., Архангельский А. И., Топузов М. Э. и др. Хирургическая тактика лечения больных со сперматоцеле различных размеров // Дневник казанской медицинской школы. 2021. № 1 (31). С. 36-39.

12. Исмаилов К. А., Володько Е. А., Чанаканов З. И. и др. Исходы хирургического лечения врождённых заболеваний пахово-мошоночной области у детей // Вестник Авиценны. 2012. № 3 (52). С. 62-67.

13. Коршунов М. Н., Крамарева К. И., Киндарова Л. Б., Даренков С. П. Оптимизация взаимодействия детского и взрослого уролога-андролога как инструмент профилактики репродуктивных потерь // Урологические ведомости. 2019. Т. 9. № 1S. С. 52-53.
14. Лобкарёв О. А., Лутфуллин Н. И., Лобкарёв А. О. Случай атипичного гидроцеле и кисты придатка яичка // Казанский медицинский журнал. 2010. Т. 91. № 5. С. 712.
15. Малышева Т. Ф., Балашов А. Т., Малышев В. А. Склеротерапия жидкостных образований органов мошонки под ультразвуковым контролем // Андрология и генитальная хирургия. 2005. № 2. С. 50-54.
16. Переверзев А. С. Хронический болевой тазовый синдром у мужчин // Международный медицинский журнал. 2005. № 2. С. 109-114.
17. Рыскулбеков Н. Р., Абаралиев А. К., Суранов Д. А. Фертильность мужчин, перенесших хирургическое вмешательство в репродуктивную систему // Здравоохранение Кыргызстана. 2022. № 3. С. 72-76.
18. Саркисян Д. В., Виноградов И. В. Отдаленные результаты применения метода склеротерапии в лечении кист придатка яичка // Экспериментальная и клиническая урология. 2021. № 1. С. 62-67.
19. Саркисян Д. В., Виноградов И. В. Современный взгляд на лечение кист придатка яичка как фактора обструктивной азооспермии // Вестник урологии. 2019. № 3. С. 47-54.
20. Саркисян Д. В., Виноградов И. В., Виноградова Е. В. Изучение клинической эффективности и безопасности метода склеротерапии в лечении кист придатка яичка // Экспериментальная и клиническая урология. 2020. № 2. С. 118-123.
21. Стратиенко С. В., Аристархов В. Г., Жиборев Б. Н., Хобочева Е. А. Значение и особенности ультразвукового исследования кист придатка яичка // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2006. Т. 14. № 1. С. 84-87.
22. Усупбаев А. Ч., Кутболсун У. У. Урогенитальные инфекции у больных с кистозными заболеваниями придатка яичка // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2020. № 3. С. 91-94.
23. Усупбаев А. Ч., Кутболсун У. У. Эпидемиология кистозных заболеваний придатка яичка // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2019. № 3. С. 136-139.
24. Усупбаев А. Ч., Кутболсун Уулу У., Рысбаев Б. А. Взаимосвязь мужского бесплодия с кистозными изменениями придатка яичка // Медицина Кыргызстана. 2018. № 4. С. 80-82.
25. Чураянц В. В., Ковалев В. А., Королева С. В. Магнитно-резонансная диагностика заболеваний органов мошонки // Медицинская визуализация. 2006. № 1. С. 90-97.

26. Patil, V., Shetty, S. M., & Das, S. (2015). Common and Uncommon Presentation of Fluid within the Scrotal Spaces. Ultrasound international open, 1(2), E34–E40. https://doi.org/10.1055/s-0035-1555919

27. Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, Fiore C, Andrisani A, Ambrosini G, Armanini D. Genital tract infections and infertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;140(1):3-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.03.009.

28. Huang C, Zhu HL, Xu KR, Wang SY, Fan LQ, Zhu WB. Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. Andrology. 2015;3(5):809-816. doi: 10.1111/andr.12078.

29. Lin HP, Lu HX. Analysis of detection and antimicrobial resistance of pathogens in prostatic secretion from 1186 infertile men with chronic prostatitis.Zhonghua Nan Ke Xue. 2007;13(7):628-631.

30. Zhang Z, Li Y, Lu H, Li D, Zhang R, Xie X, Guo L, Hao L, Tian X, Yang Z, Wang S, Mei X. A systematic review of the correlation between Trichomonas vaginalis infection and infertility. Acta Trop. 2022 Dec;236:106693. doi: 10.1016/j.actatropica.2022.106693. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36116548.

31. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO2021.

32. Kamischke A, Cordes T, Nieschlag E. The diagnostic of male infertility-an important part of reproductive medicine. Ther Umsch. 2009;66(12):789-795. doi: 10.1024/0040-5930.66.12.789.

33. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I. J Urol. 2021;205(1):36-43. doi: 10.1097/JU.0000000000001521.

34. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.

35. Kliesch S. Hydrozele, Spermatozele und Vasektomie: Komplikationsmanagement [Hydrocele, spermatocele, and vasectomy: management of complications]. Urologe A. 2014 May;53(5):671-5. German. doi: 10.1007/s00120-014-3486-4. PMID: 24806800.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Неймарк Александр Израилевич. Заведующий кафедрой Урологии и Андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ, Главный внештатный специалист-уролог Алтайского края и СФО, председатель регионального отделения РОУ, доктор медицинских наук, профессор

2. Яковлев Андрей Владимирович ассистент кафедры Урологии и Андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ, член РОУ, кандидат медицинских наук.

3. Харчилава Реваз Ревазович – к.м.н., директор Учебного центра врачебной практики “Praxi Medica” ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врач-уролог
- Врач-хирург
- Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты

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	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)

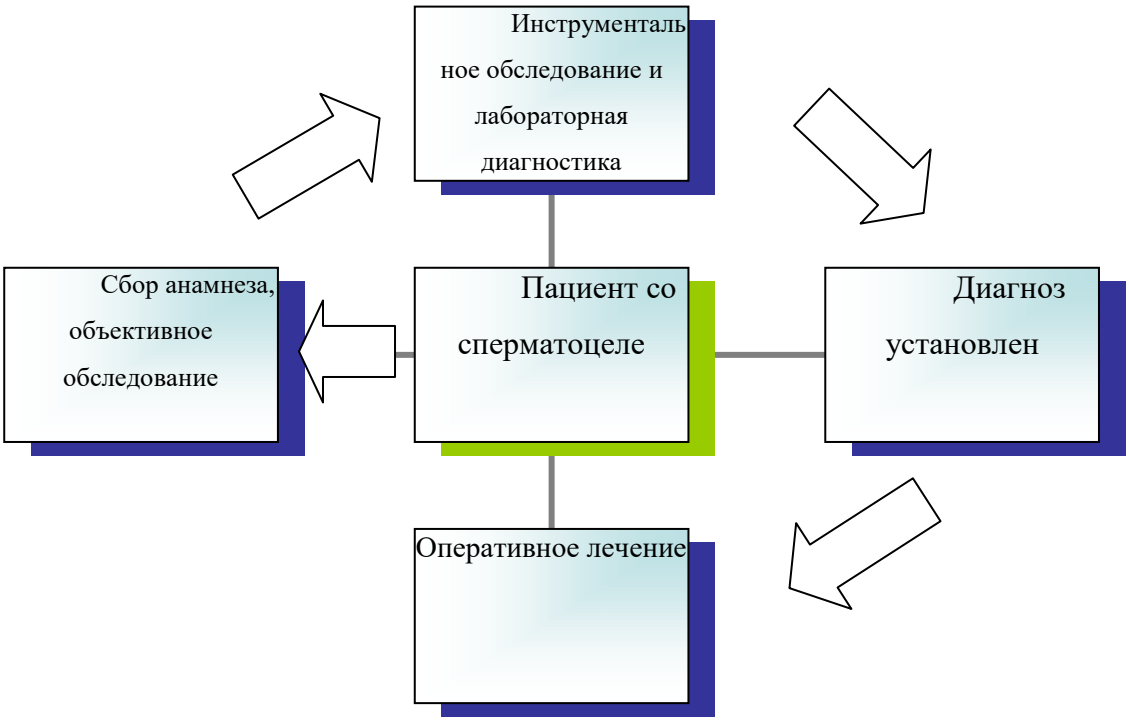
Порядок обновления клинических рекомендаций.

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

Справочные материалы отсутствуют

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Эпидидимальные кисты (ЭК), или кисты придатка яичка, являются доброкачественными образованиями, располагающимися чаще всего в области головки придатка яичка. Семенные кисты придатка яичка встречаются достаточно часто, их доля составляет до 7% в структуре всех выявляемых объёмных образований органов мошонки. ЭК – полостные образования, содержащие серозную жидкость [17]. Сперматоцеле представляет собой соединительнотканную полость, связанную с придатком, выстланная изнутри цилиндрическим эпителием. Отличительным признаком сперматоцеле и кисты придатка является характер внутреннего содержимого этих образований

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Шкалы оценки и другие опросники не применяются.

Утверждено:
Общероссийская общественная
организация «Ассоциация
врачей-офтальмологов»
президент, академик РАН
_____ Нероев В.В.

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Лагофтальм

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: H02.2

Возрастная группа: **Взрослые, дети**

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»**

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) 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

3.3 Иное лечение …….....16

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……..16

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....16

6. Организация оказания медицинской помощи 17

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 18

Критерии оценки качества медицинской помощи 18

Список литературы.....20

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....26

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 Б. Алгоритм действий врача……31

Приложение В. Информация для пациента 32

Приложение Г1-Г N. Шкалы оценки,вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....

Список сокращений

ССГ – синдром сухого глаза

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ПТФЭ – политетрафторэтилен

ЦНС – центральная нервная система

Термины и определения

Лагофтальм – неполное смыкание век

Ретракция века – смещение века в сторону края орбиты (верхнего или нижнего)

Экзофтальм – смещение глазного яблока вперед

Эндокринная офтальмопатия – воспаление и отек мягких тканей ретробульбарного пространства, возникающий на фоне аутоиммунной патологии щитовидной железы

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лагофтальм – (от греческого – lagoos — заячий, ophthalmus — глаз) –нарушение функции смыкания век, неполное смыкание век.

Основными причинами развития лагофтальма являются поражение лицевого нерва или наличие механических факторов, препятствующих полному смыканию век. Отдельно выделяют такое состояние, как физиологический лагофтальм.

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

По этиопатогенетическим признакам лагофтальм подразделяют на паралитический, рубцовый, физиологический (зависит от анатомического разреза глазной щели) [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Наиболее распространенной причиной возникновения лагофтальма является поражение лицевого нерва (паралитический лагофтальм) [5, 6, 7].

Патология лицевого нерва может быть вызвана следующими причинами.

Паралич Белла - идиопатический паралич (нейропатия) лицевого нерва является наиболее частой причиной развития паралитического лагофтальма. Заболевание, как правило, возникает внезапно, характеризуется односторонним поражением, и, зачастую, спонтанным разрешением процесса. Поражение лицевого нерва нередко связывают с перенесенной вирусной инфекцией [8, 9].

Менее распространенными инфекционными причинами развития паралича лицевого нерва могут быть паротит, грипп, энцефалит, герпес зостер, ветряная оспа, полиомиелит, дифтерия, ботулизм, проказа, фелиноз (болезнь кошачьих царапин), саркоидоз, болезнь Лайма (клещевой боррелиоз), синдром Рамсея Ханта, синдром Гийне-Барре [10, 11, 12].

Одним из клинических проявлений болезни Лайма является поражение черепных нервов, связанное с диссеминацией возбудителя данного инфекционного заболевания, спирохеты Borrelia, в различные органы и системы. Наиболее часто в воспалительный

процесс вовлекается VII пара черепных нервов с развитием лицевого паралича. Невриты глазодвигательного и зрительного нервов сопровождаются нарушением конвергенции и снижением остроты зрения [13, 14]

Синдром Рамсея Ханта, обусловленный герпетическим (*herpes zoster*) поражением коленчатого ганглия, начинается с появления односторонней пузырьковой сыпи в области ушной раковины и нейропатии лицевого нерва [15,16].

Синдром Гийена - Барре – острая аутоиммунная полирадикулоневропатия, развившаяся вследствие перенесенной инфекции, и проявляющаяся вялыми парезами, а также двусторонним параличом лицевого нерва [17, 18].

Новообразования центральной нервной системы (опухоли мостомозжечкового угла), невриномы слухового и лицевого нервов, заболевания околоушной слюнной железы и др. также могут являться причиной поражения лицевого нерва [19, 20, 21].

Нарушение функции *n. facialis* нередко является осложнением после проведения нейрохирургических оперативных вмешательств (ятрогенный паралич) [22].

Врожденные аномалии развития. Синдром Мебиуса (фациальная диплегия)- генетически детерминированное заболевание, характеризующееся врожденным недоразвитием ядер V, VI, VII, IX, XII пар черепных нервов, приводящее к нарушению функции лицевого и отводящего нервов. Заболевание проявляется отсутствием мимики лица, неполным смыканием век, косоглазием, нарушением сосания, глотания, артикуляции, моторики и другой неврологической симптоматикой. Причиной развития данной патологии является аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное и Х-сцепленное наследование [23].

Острые нарушения мозгового кровообращения, аневризмы. Благодаря особенностям кровоснабжения n. facialis от передней нижней мозжечковой артерии и области коленчатого ганглия, острая ишемия данной области мозга становится причиной развития лицевого паралича [24, 25].

Травматическое повреждение лицевого нерва. Травмы лица, среднего уха, переломы основания черепа (каменистая часть височной кости) или нижней челюсти могут вызывать повреждения, как ствола, так и отдельных ветвей лицевого нерва [24, 25, 26].

Рубцовый лагофтальм. Наличие рубцовой деформации век также часто приводит к развитию лагофтальма. Причинами могут быть механические повреждения, химические и термические ожоги, лучевые поражения, рубцующий пемфигоид, синдром Стивенса - Джонса, синдром Лайелла, ихтиоз, хирургические вмешательства на веках (удаление халязиона, новообразований, эстетическая блефаропластика, коррекция птоза верхнего века и др.). При рубцовом лагофтальме величина несмыкания глазной щели будет зависеть от площади дефекта тканей и выраженности нарушений экскурсии век [3, 27, 28, 29].

Лагофтальм может быть следствием ретракции верхнего и/или нижнего века у пациентов с эндокринной офтальмопатией [30].

Физиологический лагофтальм может встречаться у людей без какой-либо патологии век и окружающих тканей, чаще это состояние наблюдается при монголоидной форме глазной щели. Неполное смыкание глазной щели при этом возникает во время сна (ночной лагофтальм) [31].

Лагофтальм на фоне атонии нижнего века у пациентов старшей возрастной группы развивается на фоне потери эластичности тканей и характеризуется пролапсом (птозом) нижнего века и выворотом слезной точки [32, 33].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы)

Распространённость ночного лагофтальма колеблется от 1,3 до 23 % в зависимости от популяции и существенно увеличивается при седации в условиях реанимации, достигая 21- 75 % [34].

Частота лагофтальма после хирургического лечения апоневротического блефароптоза достигает 11 %. [35].

Парез лицевого нерва занимает второе место среди заболеваний периферической нервной системы и первое место среди поражений черепно-мозговых нервов. Ежегодно выявляется от 20 до 30 случаев лицевого паралича на 100 тысяч населения, в равной степени среди женщин и мужчин [19, 36].

Распространенность синдрома Мебиуса составляет 1 случай на 150 тысяч новорожденных [37].

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

- H02.2 – Лагофтальм

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая классификация

Классификация лагофтальма по степени тяжести (по выраженности лагофтальма):

Легкая степень. Лагофтальм до 3,0 мм. Глазная щель пораженной стороны заметно шире по сравнению со здоровой контралатеральной стороной. Смыкание век возможно, однако оно неполное, что особенно заметно во время сна.

Средняя степень. Лагофтальм до 5,0 мм. Смыкание век затруднено, глазная щель остается частично открытой. Конъюнктива и роговица повергаются воздействию внешних раздражителей, что приводит к развитию хронического конъюнктивита, кератита, синдрома сухого глаза (ССГ), частичного помутнения роговицы.

Тяжелая степень. Лагофтальм более 5,0 мм. Смыкание век полностью нарушено. Отсутствие защитной функции век может привести к развитию таких тяжелых последствий, как язва роговицы с угрозой перфорации или формирование васкуляризированного бельма. [1, 5, 38]

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

Клиническая картина паралитического лагофтальма. Паралич лицевого нерва характеризуется атонией мимических мышц на пораженной стороне, мышечным гипертонусом непораженной (здоровой) стороны, выворотом нижнего века и лагофтальмом, отсутствием мигательных движений глаза, слезостоянием, патологией роговицы (ССГ, кератит, эрозия, язва роговицы, васкуляризированное бельмо), снижением зрительных функций. [6, 11, 39]

Функциональная недостаточность век при парезе лицевого нерва проявляется нарушением смыкания (лагофтальмом) и моргания, атонией и выворотом нижнего века.

Это приводит к чрезмерному испарению слезной пленки и экспозиционной кератопатии. Отсутствие нормальной функции орбикулярной мышцы на фоне длительно существующего пареза лицевого нерва способствует ретракции верхнего века, что увеличивает тяжесть лагофтальма. Нейротрофические нарушения, снижение базальной секреции слезы являются дополнительными неблагоприятными факторами, которые усугубляют состояние конъюнктивы и роговицы. Наиболее опасными осложнениями лагофтальма являются: тяжелый роговично-конъюнктивальный ксероз, кератит, помутнение, эрозия, язва роговицы. Формирование васкуляризированного бельма с потерей зрения, перфорация язвы роговицы с развитием эндофтальмита и утратой глаза, как органа - наиболее тяжелые последствия перенесенных воспалительных процессов [3, 6, 7, 21, 32].

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

Критерии установления лагофтальма: *одностороннее или двустороннее неполное смыкание век, которое при закрытых веках образует щель шириной от 1 мм и более.*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный (B01.029.001) детей и взрослых с признаками лагофтальма или подозрением на лагофтальм с целью диагностики заболевания и сопутствующих осложнений со стороны органа зрения. [32, 40]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

• **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный (B01.029.002) детей и взрослых с лагофтальмом с целью оценки риска осложнений со стороны органа зрения и решения вопроса о хирургическом лечении лагофтальма.[1]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.1 Жалобы и анамнез

• **Рекомендуется** при сборе анамнеза и жалоб при лагофтальме (A01.26.001) – определять время начала заболевания и обстоятельства, способствующие его развитию (травма, врожденный характер, перенесенные соматические и инфекционные болезни), оценивать жалобы пациента на неполное смыкание век, выворот, косметический дефект (асимметрию лица при параличе лицевого нерва, деформацию век при рубцовых изменениях, конъюнктивы и кожи век), слезотечение или его отсутствие при подозрении

на поражение черепных нервов, чувство инородного тела и сухости, снижение остроты зрения или низкую остроту зрения, косоглазие (при поражении глазодвигательного аппарата), иные жалобы неврологического характера у взрослых пациентов с лагофтальмом и у детей, начиная с возраста, когда ребенок способен формулировать жалобы, а также жалобы и анамнез, предоставленные родителями ребенка [2, 5, 11, 40, 41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии. *Диагностика начинается со сбора анамнеза: определение времени начала, характера заболевания (врожденный, приобретенный), предшествующих событий (травма, ожог, перенесенные инсульт, острое инфекционное заболевание, нейрохирургическое вмешательство, острая аллергическая реакция на НПВП и др) и выявление наследственной обусловленности.*

2.2 Физикальное обследование

• **Рекомендуется** проводить пациентам с лагофтальмом:

- визуальное исследование глаз А01.26.002 (выявление неполного смыкания век при закрытых глазах, атонии, выворота, укорочения и/или ретракции века (век), рубцовых изменений век и конъюнктивы);

- измерение ширины глазной щели (выявление асимметрии);

- измерение величины лагофтальма (в миллиметрах при сомкнутых веках в спокойном состоянии) [42];

- исследование подвижности глаза А02.26.028 (определение объема движений глазного яблока для выявления частичной или полной офтальмоплегии при поражении глазодвигательного нерва;

- измерение угла косоглазия А02.26.010;

- определение состояния глазной поверхности (выявление синдрома сухого глаза (А03.26.021 определение времени разрыва слезной пленки, проба Норна; измерение секреции слёзной жидкости, А02.26.020 тест Ширмера) или определение дефектов поверхности роговицы А02.26.017) [43]

- выявление асимметрии лица, провисания угла рта на стороне лагофтальма при параличе лицевого нерва.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

• **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный (B01.023.001) пациентам с паралитическим лагофтальмом с целью выявления патологии центральной нервной системы (ЦНС) [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий *консультация невролога необходима для оценки функций черепно-мозговых нервов, что позволяет исключить лагофтальм, как проявление, в том числе, и врожденной аномалии развития.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования при данной патологии не информативны

2.4 Инструментальные диагностические исследования

• **Рекомендуется** проведение визометрии (A02.26.004) без коррекции или с коррекции (при сопутствующем нарушении рефракции) у взрослых пациентов с лагофтальмом и у детей с лагофтальмом, начиная с возраста, когда ребенок способен называть оптотипы, с целью определения снижения зрительных функций вследствие патологии переднего отрезка глаза [43].

- **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

Комментарии: *При исследовании остроты зрения выявляют снижение остроты зрения, как следствие экспозиционной кератопатии.*

- **Рекомендуется** проведение биомикроскопии глаза (A03.26.001): исследование переднего отрезка глаза у пациентов с лагофтальмом с целью выявления изменений со стороны переднего отрезка глаза - воспалительные, нейротрофические и дегенеративные заболевания конъюнктивы и роговицы (хронические конъюнктивиты, кератиты, рецидивирующие эрозии, язва роговицы, васкуляризированное бельмо) [43, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *биомикроскопия глаза, как метод диагностики, позволяет оценить состояние переднего отрезка глаза, выявить изменения со стороны конъюнктивы и роговицы, которые могут сопутствовать лагофтальму*

• **Рекомендуется** проведение биомикроскопии глаза (A03.26.001) с использованием витальных красителей у пациентов с лагофтальмом для объективного определения состояния глазной поверхности [46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *метод имеет вспомогательное значение при оценке состояния глаза и его прозрачных сред. Для выявления дефектов эпителия роговицы необходимо использовать витальные красители.*

2.5 Иные диагностические исследования

• **Рекомендуется** проведение экзофтальмометрии A02.26.022 у пациентов с лагофтальмом на фоне экзофтальма с целью определения положения глазного яблока в глазнице и степени его выстояния [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий *Исследование проводят с помощью зеркального экзофтальмометра Гертеля. В норме выстояние глазного яблока из глазницы составляет 14-18 мм, а асимметрия в положении парных глаз не должна превышать 1-2 мм [43].*

• **Рекомендуется** проведение магнито-резонансной томографии (МРТ) глазницы (A05.26.008) /компьютерной томографии (КТ) глазницы (A06.26.006) и головного мозга пациентам с лагофтальмом, имеющих в анамнезе травму глазницы, подозрение на ретробульбарное образование, патологию центральной нервной системы для исключения сопутствующей патологии [1].

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

• **Рекомендуется** для профилактики и лечения осложнений со стороны переднего отрезка глаза назначать пациентам с лагофтальмом консервативное лечение, которое включает местную антисептическую и/или антибактериальную терапию в случаях деэпителизации роговицы и риска присоединения вторичной инфекции, а также кератопротекцию для профилактики дистрофических изменений со стороны конъюнктивы и роговицы [39, 47-51]

Комментарий *применение медикаментозной терапии целесообразно только на начальном этапе, в качестве вспомогательного метода до хирургического лечения и в послеоперационном периоде, а также в тех случаях, когда имеет место лагофтальм легкой степени или физиологический лагофтальм. Для лечения сопутствующего ССГ и ксероза роговицы показано постоянное применение препаратов искусственной слезы и других индифферентных препаратов (S01XA20). Для профилактики развития дистрофических изменений со стороны конъюнктивы и роговицы показано применение гелевых и мазевых кератопротекторов* (*S01XA другие препараты, применяемые в офтальмологии). Назначение антибиотиков целесообразно при угрозе развития инфекционных осложнений на фоне деэпителизации (хронический конъюнктивит, кератит, эрозия, язва роговицы).*

В качестве паллиативного метода временно зафиксировать веко в правильном положении возможно и с помощью пластырных полосок (пластыри медицинские глазные на нетканой основе) [11].

3.2 Хирургическое лечение

• **Рекомендуется** с органосохранной целью при паралитическом лагофтальме тяжелой степени и развитии осложнений со стороны роговицы (язва роговицы, в том числе с угрозой перфорации) применять операцию частичной/полной блефарорафии (тарзорафии) [38, 41, 52-53, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Язва и* ***у****гроза перфорации роговицы является показанием к проведению* ***срочной*** *блефаро- и тарзорафии. Показанием для* ***планового*** *хирургического лечения паралитического лагофтальма является длительность паралича лицевого нерва более полугода и его необратимость, экспозиционная кератопатия с возможной угрозой развития язвы и перфорации роговицы, паралитический выворот нижнего века.*

• **Рекомендуется** пациентам с лагофтальмом легкой и средней степени проводить латеральную кантопластику с подвешиванием нижнего века к надкостнице наружной стенки орбиты с целью устранения атонического выворота нижнего века [52, 54, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *показанием для хирургического лечения лагофтальма на фоне возрастных изменений связочного аппарата век является выраженная атония, пролапс и старческий выворот нижнего века, нарушение нормального слезоотведения (слезостояние и слезотечение).*

Рекомендуется пациентам с лагофтальмом на фоне экзофтальма проводить рецессию мышцы, поднимающей верхнее веко и ретрактора нижнего века, как один из этапов хирургической реабилитации [40, 55-57, 69]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

• **Рекомендуется** для укрепления нижнего века у пациентов с лагофтальмом средней и тяжелой степени в сочетании паралитическим выворотом проводить операцию по методике Кунта-Шимановского с частичной наружной блефарорафией или операции с применением синтетических или биологических трансплантатов (имплантат из политетрафторэтилена (ПТФЭ), аллотрансплантат для пластики век, ацеллюлярный дермальный матрикс и другие материалы) [40, 56, 58-60, 67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

• **Рекомендуется** у пациентов с тяжелым рубцовым, в том числе послеожоговым, лагофтальмом на фоне укорочения и выворота верхнего и нижнего век, для замещения дефекта кожи, приводящего к лагофтальму, проводить свободную пересадку кожи верхнего и нижнего век в сочетании с тракционными швами или блефарорафией [3, 27, 40, 61-62,60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии. *Показанием для планового хирургического лечения рубцового лагофтальма является рубцовая деформация, укорочение или выворот века (век), угроза помутнения роговицы.*

Для послеожогового лагофтальма характерны рубцовые изменения кожи век. Рубцовая тракция приводит к деформации хряща, укорочению и выворот век.

Устранение лагофтальма в данном случае возможно путем восполнения дефицита кожи верхнего и нижнего век с применением пересадки свободного кожного лоскута [3].

Постоянная блефарорафия на длительный срок (6 месяцев) необходима для профилактики рецидива лагофтальма. В качестве шовного материала подойдут: нити аллосухожильные для пластической офтальмохирургии стерильные (рег уд. №2011/12012 от 29.12.2021), нити хирургические стерильные, синтетические, рассасывающиеся, с атравматическими иглами и без игл и другие материалы [42, 58, 68].

В послеоперационном периоде по показаниям назначают следующие группы лекарственных средств: инстилляции противомикробных препаратов, S01XA20 искусственные слезы и другие индифферентные препараты, S01XA другие препараты, применяемые в офтальмологии в качестве кератопротекции.

3.3. Иное лечение – 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

• **Рекомендуется** для реабилитации пациентов с лагофтальмом, с целью профилактики тяжелых осложнений со стороны роговицы (язва с угрозой перфорации, формирование васкуляризированного бельма, развитие тяжелого ксероза на фоне ССГ), устранения нарушений слезоотведения, профилактики инфекционных осложнений (хронический конъюнктивит, кератоконъюнктивит): 1) своевременно направить пациента на хирургическое лечение; 2) осуществлять регулярное динамическое наблюдение врача-офтальмолога, 3) совместное наблюдение врача-офтальмолога и врача-невролога пациентов с паралитическим лагофтальмом [11, 63-65, 68]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии. *Наблюдение пациентов с лагофтальмом в динамике осуществляется при повторном приеме (осмотр, консультация) врача-офтальмолога B01.029.002 и повторном приеме (осмотр, консультация) врача-невролога B01.023.001.*

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

• **Рекомендуется** профилактический прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога (B04.029.002) детей и взрослых с целью выявления лагофтальма и своевременной профилактики развития осложнений со стороны роговицы [1, 11, 40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

• **Рекомендуется** динамическое наблюдение - прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный (B01.029.002) при лагофтальме любой этиологии у детей и взрослых при наличии сопутствующей патологии конъюнктивы и роговицы – 1 раз в 3-6 месяцев; при лагофтальме у детей без сопутствующей патологии роговицы – 2 раза в год в качестве контроля; при лагофтальме без патологии роговицы у взрослых – 1 раз в 2 года с целью оценки динамики сопутствующих осложнений со стороны конъюнктивы и роговицы, назначения/продолжения паллиативного лечения. [1, 65]

- **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь при лагофтальме осуществляется в плановом порядке только при отсутствии угрожающей патологии роговицы. Язва роговицы, в том числе с угрозой перфорации, является показанием для направления пациента на стационарное лечение в экстренном порядке.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь при лагофтальме осуществляется медицинскими работниками со средним медицинским образованием, первичная врачебная медико-санитарная помощь при лагофтальме осуществляется врачами-педиатрами участковыми, врачами общей практики (семейными врачами). При выявлении признаков лагофтальма, медицинские работники со средним медицинским образованием, врачи-педиатры участковые, врачи общей практики (семейные врачи) направляют пациентов на консультацию к врачу-офтальмологу. При лагофтальме первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-офтальмологом.

Согласно Приказу Минздрава РФ от 14.04.2025 № 211н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» при прохождении несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них, врач-офтальмолог осматривает детей в возрасте 1 месяц, 12 месяцев, 3 года, 6 лет, 7 лет, 10 лет, 13 лет, 15 лет, 16 лет и 17 лет.

Взрослых с лагофтальмом врач-офтальмолог осматривает при направлении пациентов от врача-невролога и врачей других специальностей, а также при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров при приеме на работу и в течение рабочего периода в соответствии с ведомственными нормативными актами и/или

в соответствии с Приказом Минтруда № 988н и Минздрава РФ №1420н от 31 декабря 2020 года «Об утверждении перечня вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные медицинские осмотры при поступлении на работу и периодические медицинские осмотры» и Приказом Минздрава РФ от 28 января 2021 г. № 29н «Об утверждении порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры».

Врожденный и приобретенный лагофтальм также выявляется при самостоятельном обращении пациентов (взрослых и детей) в офтальмологический кабинет на обслуживаемой территории с жалобами на изменение положения век.

Врач-офтальмолог офтальмологического кабинета осуществляет: оказание консультативной, лечебно-диагностической помощи; при наличии медицинских показаний – направляет пациентов на консультацию к хирургу-офтальмологу в плановом порядке либо в экстренном порядке на стационарное лечение в детское или взрослое офтальмологическое отделение.

Показанием к госпитализации в медицинскую организацию служит врожденный и приобретенный лагофтальм у детей и взрослых. Пациенты направляются в круглосуточный или дневной стационар для проведения хирургического лечения. Медицинская помощь детям при лагофтальме может оказываться только в условиях круглосуточного стационара.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации служит завершение запланированного стационарного лечения.

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

При лагофтальме предполагается решение двух основных задач: во-первых, профилактика и лечение угрожающей патологии роговицы; во-вторых, выбор оптимального хирургического метода. При выборе тактики хирургического лечения необходимо учитывать этиологию заболевания (причины развития).

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	**Критерии качества**	**Оценка выполнения (да/нет)**
1	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	(Да/нет)
2	Выполнена визометрия	(Да/нет)
3	Выполнена биомикроскопия глаза с использованием витальных красителей	(Да/нет)
4	Выполнено измерение величины лагофтальма до и после операции (если проводилось)	(Да/нет)

Список литературы

1. Аветисов, С.Э. Офтальмология: национальное руководство/ С.Э.Аветисов, Е.А. Егоров, Л.К. Мошетова Л.К// М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. - 752 с.
2. Агафонова, Е.И. Новые подходы к коррекции паралитического лагофтальма (Экспериментально-клиническое исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07/Агафонова Елена Игоревна. - М., 2012. - 128 с.
3. Нураева, А.Б. Восстановительная хирургия послеожоговых рубцовых выворотов верхнего и нижнего век / А.Б. Нураева // Офтальмологические ведомости. – 2016. – Т.9. - № 4. – С. 46-51
4. Пенн Роберт Б. Окулопластика / Роберт Б.Пенн; пер. с англ. Т.В.Бакаевой: пол ред. Я.О. Груши. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 288 с.: ил. – (Серия «Атласы в офтальмологии»).
5. Сайда, А. С. Клиника, диагностика и методы хирургического лечения синдрома лагофтальма / дис. ... канд. мед. наук: Сайда Арас Сальманович - М., 2017. – 201 с.
6. Pereira, M. V. C. Lagophthalmos/ M. V. C.Pereira, A. L. F. Gloria //Seminars in Ophthalmology. - 2010. - Vol. 25, №3. - P. 72-8.
7. Rahman, I. Ophthalmic Management of Facial Nerve Palsy: A Review/ I.Rahman, S. A.Sadiq // Survey of Ophthalmology. - 2007. - Vol. 52. - №2. – P. 121-144.
8. De Diego-Sastre, J. I. The epidemiology of Bell's palsy/ J. I. De Diego-Sastre, M. P.Prim-Espada, F. Fernández-García //Revista de Neurologia. -2005. - Vol.41. - №5. - P. 287-290.
9. Jabor, M.A. Management of Bell's palsy /M.A. Jabor, G.J. Gianoli // La State Med Soc. - 1996. - 148(7). – P. 279-83.
10. Лебедева, П. А. О паралитическом лагофтальме: этиология, клиника, методы лечения / П. А. Лебедева // Медицинский журнал. - 2015. - № 1. - С. 23-30
11. Современные подходы к диагностике и лечению лагофтальма при невропатии лицевого нерва /Л.Б. Завалий [и др.] //Нервные болезни. – 2023. – №. 1. – С. 81-88. DOI: 10.24412/2226-0757-2023-12849
12. Алексеевич, Г.В. Особенности терапии нейропатии лицевого нерва (паралич Белла) при коморбидных состояниях / Г.В. Алексеевич, Г.Ю. Алексеевич, Н.В. Исаева// РМЖ. 2022; 4: 38–43.

13. Баранова, Н. С. Поражение нервной системы при хроническом Лайм-боррелиозе / Баранова Н. С., Спирин Н. Н., Буланова В. А //Медицинский совет. – 2012. – №. 6. – С. 28-35.
14. Неврологические аспекты клещевого боррелиоза / Ю.В. Лобзин и др. //Неврологический журнал. – 1996. – Т. 1. – №. 3. – С. 49-52.
15. Шахова, М. А. Опыт применения аминодигидрофталазиндиона натрия в комплексном лечении пациента с синдромом Рамсея-Ханта / М.А. Шахова, А.Б Терентьева //Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – №. 7. – С. 146-150.
16. Finsterer, J. Favorable Outcome of Ramsay Hunt Syndrome under Dexamethasone / J. Finsterer, A. Bachtiar, A. Niedermayr // Case Rep Med. 2012:2012:247598. doi: 10.1155/2012/247598.
17. Facial diplegia as unusual variant of Guillain-Barré syndrome: first case reported in Venezuela /J. F. Piñerúa-Gonsálvez [et al.] // Investigación Clínica. – 2015. – Т. 56. – №. 4. – С. 406-410
18. A case of ascending paralysis in pregnancy: Thiamine deficiency mimicking Guillain–Barré syndrome / C.M. Lee [et al.] //Clinical Medicine. – 2025. – Т. 25. – №. 2. – С. 100294.
19. Интратемпоральные поражения лицевого нерва / Х.М. Дивб, А.А. Бакаев, А.Е. Михалевич, Л.И. Терехина // Российская оториноларингология. – 2020. 19(3): 56-53.
20. Офтальмологическая патология у детей с оперированными опухолями головного мозга в периоде ремиссии / Рычкова С. И. [и др.] //Российская Детская Офтальмология. – 2025. – №. 1. – С. 5-16.
21. Случай клинического течения паралитического лагофтальма, осложненного перфорацией роговицы, возникшего после операции удаления невриномы слухового нерва / С. А. Мальков [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 3. – С. 100.
22. Pirrello, R. Static treatment of paralytic lagophthalmos with autogenous tissues/ R. Pirrello, S.D. Arpa, F. Moschella // Aesthetic Plast Surg. – 2007. – Vol. 31. – P. 725 - 731.
23. Матросова, Ю. В. Синдром Мебиуса. Клинический случай / Ю.В. Матросова //Вестник российских университетов. Математика. – 2014. – Т. 19. – №. 4. – С. 1175-1177.

24. Клиника, диагностика и лечение невропатий лицевого нерва / А.С. Артюшкевич [и др.] // Современная стоматология. – 2015. – №. 2 (61). – С. 23-28.
25. Маркин, С. П. Поражения лицевого нерва в практике врача / С.П. Маркин //Лечащий врач. – 2013. – №. 9. – С. 38-38.
26. Correia Pereira, M. V. Lagophthalmos / M.V. Correia Pereira, A.L. Firmato Glória // Seminars in Ophthalmology. – 2010. – 25(3). – 72-78. doi: 10.3109/08820538.2010.48857
27. Нураева, А. Б. Современные хирургические методы лечения выворотов век / А.Б. Нураева //Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 10. – №. 1. – С. 53-61.
28. Handzel, D.M. Lagophthalmos and ectropion of the upper eyelids in congenital ichthyosis / D.M. Handzel, A.A. Zubcov-Iwantscheff, H. Aral // Ophthalmologe. – 2013. – Vol. 110. - № 10. – P. 975-77.
29. Morax, S. Complications of blepharoplasty / S. Morax, V. Touitou // Orbit. – 2006. – Vol. 25. – P. 303-18.
30. Фенотипы эндокринной офтальмопатии: клиническая манифестация и томографические характеристики / И.М. Беловалова [и др.] //Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64. – №. 6. – С. 383-389.
31. Noctural lagophthalmos. / Shawn H. Tsai, Shu-I Yeh, Lee-Jen Chen, Chien-Hsiu Wu, Shu-Lang Liao // International Journal of Gerontology . – 2009. – 3(2). – P. 89–95.
32. Потемкин, В. В. Алгоритм оценки тонуса нижнего века / В. В. Потемкин, Е. В. Агеева // Офтальмологические ведомости. - 2016. – Т.9. - № 3. – С. 10-14.
33. Потемкин, В.В. Принципы хирургического лечения инволюционных нарушений положения нижнего века / В.В. Потемкин, Е.В. Гольцман // Учебное пособие. – М. Эко-Вектор. – 2019. – 35 с.
34. Common ocular surface disorders in patients in intensive care units / A. Grixti, M. Sadri, J. Edgar, A.V. Datta // Ocul Surf. – 2012 Jan. – 10(1). – P. 26-42. doi: 10.1016/j.jtos.2011.10.001
35. Tucker, S.M. Incidence of lagophthalmos after aponeurotic ptosis repair / S.M. Tucker, H. Cabral // Orbit. 2000 Jun. – 19(2). – P. 61-66. PMID: 12045949.
36. Гущина, М.Б., Офтальмологические проявления паралича лицевого нерва /М.Б. Гущина, А.В. Терещенко, С.А. Мальков // Вестник офтальмологии. – 2018. - 134(3). – С. 116‑120. https://doi.org/10.17116/oftalma20181343116
37. Сафронова, Н.А. Особенности клинической картины и возможности реабилитации ребёнка с синдромом мебиуса (клинический пример) / Н.А. Сафронова, А.Е. Дагаева, Ю.В. Асташкина. // Сборник тезисов XII Междисциплинарный научно-

практический конгресс с международным участием «Детский церебральный параличи и другие нарушения движений у детей» 17-19 ноября 2022 года.

38. Иванченко, Ю.Ф. Хирургическая коррекция лагофтальма при хроническом параличе лицевого нерва: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 /Юлия Феликсовна Иванченко. - М., 2011. - 134 с.
39. Vásquez, L. M. Lagophthalmos after facial palsy: Current therapeutic options/ L. M. Vásquez, R. Medel //Ophthalmic Research. - 2014. - Vol. 52, №4. - P. 165-169.
40. Груша, Я.О. Современные возможности коррекции лагофтальма. / Я.О. Груша, Е.И. Фетцер // Вестник офтальмологии. 2023. – 139; (3-2). – С. 90–95.
41. Катаев М.Г. Выбор способа лечения паралитического лагофтальма // Современные технологии и возможности реконструктивно восстановительной и эстетической хирургии - 2010/ М.Г. Катаев // Сб. научных статей. - М., 2010. - С. 188 - 190.
42. Нураева, А.Б. Реконструктивная хирургия деформаций, дислокаций и колобом век с использованием биоматериалов Аллоплант дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.07 / Нураева Айгуль Булатовна – М. – 2018. - 356 с.
43. Современные методы исследования в офтальмологии: учебное пособие / А.Н. Епихин, Ю.Н. Епихина, Н.А. Епихин; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России; кафедра офтальмологии. - Ростов н/Д : Изд-во РостГМУ, 2016. - 62 с
44. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. N 1497н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при поражениях лицевого нерва» https://library.mededtech.ru/rest/documents/mcs_1497n/?ysclid=mf9fdn4f1l382005569#paragraph_jce65
45. Клинико-функциональное обоснование алгоритма выбора хирургического лечения паралитического лагофтальма / М.Б. Гущина [др.] //ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ. – 2025. – №. 1. – С. 71-81.
46. Плотникова Е.В. Применение флюоресцеина в клинической практике врача-офтальмолога / Е.А. Плотникова // The EYE ГЛАЗ. – 2019. – 4. – С. 41-48. DOI: 10.33791/2222-4408-2019-4-41-48
47. Современные аспекты в лечении инфекционных заболеваний переднего отрезка глаза (обзор литературы)/В.И. Баранов [и др.] //Innova. – 2016. - №2(3). – С. 60-63.

48. Бабушкин А. Э. Местная антибиотикотерапия бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза //Точка зрения. Восток–Запад. – 2021. – №. 2. – С. 89-93.– №. 2 (3). – С. 60-63.
49. Комарова, М.Г. Коррекция лагофтальма после проведения эстетической блефаропластики мягкими контактными линзами/ М.Г. Комарова, Т.Ю.Клюваева// Вестник офтальмологии. - 2006. - № 2. -С. 33 - 35.
50. Комплексное поэтапное лечение паралитического лагофтальма (клинический случай) /М.Б. Гущина М.Б., С.А. Мальков, Е.В. Ковшун, Н.С. Южакова // Вестник офтальмологии. 2017; 133(1): 75- 80.
51. Lee, V. Ophthalmic management of facial nerve palsy / V. Lee, Z. Currie, J.R.O. Collin //Eye. – 2004. – Т. 18. – №. 12. – С. 1225-1234.
52. Груша, Я.О. Концептуальные основы коррекции паралитического лагофтальма/Я.О. Груша // Вестник офтальмологии. - 2013. - № 5. - С. 92-96.
53. Chang, L. A useful augmented lateral tarsal strip tarsorrhaphy for paralytic ectropion / L.Chang, J.Olver // Ophthalmology - 2006. - № 113. - P. 84-91
54. Smith, D.S. The lower-eyelid tarsal-strip procedure. / D.S.Smith, M.K. Wax // Ear Nose Throat J. - 2005. - Vol. 84. - P. 698
55. Состояние глазной поверхности и контура верхнего века при эндокринной офтальмопатии после хирургического лечения ретракции верхнего века [Текст] / Л. К. Аникина, С. Ю. Астахов, В. В. Потемкин [и др.] // Офтальмологические ведомости. - 2022. - Т. 15. - № 2. - С. 43-52
56. Шеметов, С. А. Разработка модифицированных методик пластики век с использованием имплантата из политетрафторэтилена дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Шеметов Сергей Александрович – М. – 2018. - 160 с.
57. Manna, A. Levator-Muller's muscle recession with tarsorrhaphy: A technique for corneal protection in cases with cicatricial upper eyelid retraction/ A.Manna, P.Mehta, H.Ahluwalia //Orbit. - 2013. - Vol. 32(April). -P. 190-193.
58. Пластическая офтальмохирургия. Пластика век, орбиты, анофтальмический синдром / Э.Р. Мулдашев, Н.Д. Кульбаев, А.Б. Нураева [и др.] // Регенеративная медицина / под ред. Э.Р. Мулдашева. – Уфа: ГУП «Государственное республиканское издательство «Башкортостан», 2014. – Гл. 3. – С. 77-137.
59. Филатова, И.А., Шеметов, С.А. Комбинированный способ хирургического лечения паралитического лагофтальма с применением имплантатов из

политетрафторэтилена / И.А. Филатова, С.А. Шеметов // Российский офтальмологический журнал. – 2018.- Т.11. - №2.- С. 27-34.

60. Gu, J. The use of acellular human dermis composite graft for upper eyelid reconstruction in ocular injury / J. Gu, J. Zhai, J. Chen // J. Trauma Acute Care Surg. – 2012. – Vol. 72. – P. 288-92.
61. Современные возможности свободной аутотрансплантации тканей в реконструктивной хирургии век и периорбитальной области / Грищенко С. В. [и др.] //Российский медицинский журнал. – 2012. – №. 3. – С. 23-27.
62. Filatova, I. A. Consequences of burn injury of adnexa in children. The effectiveness of surgical treatment //Russian Pediatric Ophthalmology. – 2018. – Т. 13. – №. 1. – С. 42-45
63. Табашникова, Т. В. Тактика лечения трофической кератопатии и коррекции лагофтальма у нейрохирургических больных. дис . ... канд. мед. наук: 14.01.07/ Табашникова Татьяна Владимировна – М. – 2016. - 143 с.
64. Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с паралитическим лагофтальмом / Завалий Л. Б. [и др.] //Нервные болезни. – 2023. – №. 3. – С. 36-45.
65. Груша, Я.О. Паралитический лагофтальм / Я. О. Груша, Е. И. Фетцер, А. А. Федоров // - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 224 с.
66. Грищенко С. В., Филатова И.А., Виссарионов В.В. и др. и др. Модифицированный способ пластики латеральной связки век //Общество офтальмологов России ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. СН Федорова. – 2009. – Т. 2. – С. 23-25.
67. Филатова И.А., Шеметов С.А., Кондратьева Ю.П., Мохаммад И.М. Особенности хирургического лечения патологии век при сенильных изменениях. Пластическая хирургия и эстетическая медицина. 2022;(2):5-10.
68. Аршина Ю. А. и др. Блефарорафия в комплексном лечении заболеваний переднего отдела глаза //The EYE ГЛАЗ. – 2023. – Т. 25. – №. 3. – С. 203-208.
69. Катаев М. Г., Бирюкова Ю. Е., Дзагурова З. Р. Лечение ретракции верхнего века: старое по-новому //Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – №. 3. – С. 152-154.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Галимова Венера Узбековна, д.м.н., профессор, ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»;
2. Голубев Сергей Юрьевич, к.м.н., ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
3. Нураева Айгуль Булатовна, д.м.н., ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»;
4. Потемкин Виталий Витальевич, д.м.н, ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»;
5. Филатова Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор, ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов».

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А 2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме астигматизма в России и за рубежом; обобщение практического опыта Российских и зарубежных коллег.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, достоверна и доступна для практических врачей и пациентов.

Получены комментарии со стороны врачей-офтальмологов, занимающихся проблемой офтальмопластики, и врачей первичного звена в отношении доходчивости изложения и важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной медицинской практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателями и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался. Рекомендованные в результате обсуждения изменения и дополнения вносились в текст рекомендаций.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-офтальмологи;
2. Врачи общей практики (семейные врачи);
3. Врачи-педиатры;
4. Врачи-педиатры городские (районные);
5. Врачи-педиатры участковые;
6. Врачи-неврологи, нейрохирурги, ЧЛХ.

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

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Минздрава России от 25 октября 2012 г. № 442н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты».
2. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. N 902н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты" (с изменениями и дополнениями)
3. Приказ Минздрава РФ от 04 апреля 2025 г. № 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи"
4. Приказ Минздрава России от 14.04.2025 № 211н "Об утверждении порядка прохождения несовершеннолетними профилактических медицинских осмотров, учетной формы N 030-ПО/у "Карта профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего", порядка ее ведения, а также формы отраслевого статистического наблюдения N 030-ПО/о "Сведения о профилактических медицинских осмотрах несовершеннолетних", порядка ее заполнения").
5. Приказ Минтруда России № 988н и Минздрава России №1420н от 31 декабря 2020 года «Об утверждении перечня вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные медицинские осмотры при поступлении на работу и периодические медицинские осмотры»
6. Приказ Минздрава России от 28 января 2021 г. № 29н «Об утверждении порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры».

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение В. Информация для пациента

Лагофтальм – (от греческого – lagoos — заячий, ophthalmus — глаз) –нарушение функции смыкания век.

Основными причинами возникновения лагофтальма являются поражение лицевого нерва и наличие различных факторов, препятствующих смыканию век.

Пациенту следует знать, что при наличии несмыкания глазной щели необходимо обратиться к офтальмологу. При отсутствии патологии роговицы достаточно гигиены и применения искусственной слезы и других индифферентных препаратов по показаниям. При наличии патологии роговицы целесообразно планировать хирургическое лечение.

Вид хирургического лечения определяет лечащий врач по показаниям. После операции чаще всего необходимо наблюдаться у офтальмолога и продолжать применение искусственной слезы и других индифферентных препаратов, применяемых в офтальмологии в качестве кератопротекции.

Пронумеровано, прошнуровано,

скреплено печатью 32 (тридцать два) листа

Президент ООО «АВО», академик РАН

В.В. Нероев

Утверждено:
Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»
президент, академик РАН
_____ Нероев В.В.

Утверждено:
Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России»
заместитель председателя, профессор
_____ Ходжаев Н.С.

Утверждено:
Общероссийская общественная организация «Российское общество ринологов»
президент, профессор
_____ Лопатин А.С..

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Приобретённая патология слёзоотводящих путей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: H04.3, H04.4, H04.5, H04.8

Возрастная группа: взрослые, дети

Год утверждения: **2025**

Разработчики клинических рекомендаций:

- **Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России»**
- **Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»**
- **Общероссийская общественная организация «Российское общество ринологов»**

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) 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 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 Хирургическое лечение 17
3.3. Иное лечение 20
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 21
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 21

6. Организация оказания медицинской помощи 22
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 23
Критерии оценки качества медицинской помощи 23
Список литературы 24
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 38
Приложение В. Информация для пациентов 39
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 39

Список сокращений

КТ - компьютерная томография (компьютерной томографии лицевого отдела черепа) (А06.03.002)

МРТ - магнитно-резонансная томография (магнитно-резонансная томография лицевого отдела черепа) (А05.03.004)

ННР – нижняя носовая раковина

ННХ – нижний носовой ход

НП – носовая перегородка

НСК - носослезный канал

НСП - носослезный проток

СК - слезный каналец

СМ - слезный мешок

СНР – средняя носовая раковина

СНХ – средний носовой ход

СОП – слезоотводящие пути

СТ - слезная точка

Термины и определения

Слезотечение = эпифора - истечение слезной жидкости наружу за пределы глазной щели.

Слезные протоки - комплекс анатомических образований слезоотводящей системы

Атрезия - порок развития, отсутствие отверстия или канала.

Дакриостеноз - сужение слезных протоков.

Дакриостаз - застой слезы в слезных протоках

Дакриоцеле - увеличение объема слезного протока в результате застоя слезы в слезном мешке (дакриоцистоцеле) или носослезном протоке (дакриодуктоцеле).

Дакриопс - кистовидное расширение выводного протока слезной железы вследствие заращения его устья.

Облитерация - заращение или закрытие полостного или трубчатого органа вследствие разрастания ткани (чаще соединительной), идущего со стороны его стенок.

Обструкция - ограниченное препятствие по ходу канала или в полости.

Зондирование - диагностическая манипуляция, проведение зонда по слезным протокам

Бужирование - лечебно-диагностическая манипуляция, проведение зонда по слезным протокам с перфорированием препятствий

Пиоцеле - скопление гноя в блокированном слезном мешке

Мукоцеле - скопление слизи в блокированном слезном мешке

Эмпиема - активный гнойный процесс в блокированном слезном мешке

Флегмонозный дакриоцистит – распространение гнойно-воспалительного процесса на окружающую слезный мешок клетчатку

Стентирование, интубация - введение интубирующего материала в слезные протоки

Слезный мениск = слезный ручей – скопление слезы между нижним веком и глазным яблоком

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

Группа заболеваний (состояний) объединены по общему признаку: нарушению слезоотведения с возможным присоединением инфекционного воспаления.

В норме отток слезы происходит по свободным СП за счет насосного действия мышечных волокон, окружающих слезный мешок, и относительно низкого давления воздуха в полости носа при дыхании.

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Недостаточность слезных протоков – патологическое состояние, проявляющееся задержкой слезооттока по естественным анатомическим путям. Препятствиями для нормального прохождения слезы могут быть: патология слезных точек в виде атрезии, стриктуры, дистопии, заворота или выворота; патология слезных канальцев в виде атрезии, стриктуры, обструкции или облитерации; патология слезного мешка в виде атрезии, стриктуры просвета, обструкции или облитерации; патология носослезного протока в виде атрезии, стриктуры, обструкции или облитерации.

Патологическое состояние СОП может осложняться заболеваниями катарально-воспалительного и гнойно-воспалительного характера в связи с инфицированием застойного содержимого.

При наличии препятствия в НСП и развитии инфекционного воспаления развивается дакриоцистит в острой или хронической форме.

В случае обструкции входа в СМ со стороны СК и выхода со стороны НСП развивается дакриоцеле – кистовидное расширение СМ, заполненного слизью или гноем. Активизация инфекции в СМ может привести к распространению гнойного процесса за пределы СМ в виде флегмоны окружающих тканей с возможным абсцедированием и формированием свища на коже.

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

Воспаление слезных протоков развивается в результате задержки слезооттока и активизации внутрипротоковой инфекции.

Задержка слезооттока может быть обусловлена пороками развития, дистопией анатомических структур, наличием инородных объектов, сужением просвета или заращением слезных протоков.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболевания слезоотводящих путей представляют собой значимую медицинскую проблему, затрагивающую широкий спектр пациентов. Их распространенность может варьироваться в зависимости от различных факторов, таких как возраст, пол, географическое положение и сопутствующие заболевания.

По данным различных исследований, заболевания слезоотводящих путей, такие как дакриоцистит и обструкции слезных протоков, встречаются у 5-10% населения. По другим оценкам, около 10-20% людей старше 60 лет могут испытывать различные проблемы, связанные с нарушением оттока слезной жидкости. При этом женщины страдают от заболеваний слезоотводящих путей в несколько раз чаще [1- 5].

Заболевания слезоотводящих путей нередко сопутствуют другим состояниям, таким как аллергический ринит, синусит и различные инфекционные процессы. Хронические воспалительные состояния могут усугублять симптомы и увеличивать риск развития вторичных инфекций.

Эпидемиологические данные показывают, что распространенность заболеваний слезоотводящих путей может варьироваться в зависимости от региона и экологии. Например, в районах с высоким уровнем загрязнения окружающей среды или в условиях повышенной влажности наблюдается большее количество случаев воспалительных заболеваний.

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

H04.3 Острое и неуточненное воспаление слезных протоков

H04.4 Хроническое воспаление слезных протоков

H04.5 Стеноз и недостаточность слезных протоков

H04.8 – другие болезни слёзного аппарата

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация по клиническому проявлению:

Острое и неуточненное воспаление слезных протоков:

- Дакриоцистит (флегмонозный) острый, подострый или неуточненный

- Дакриоперицистит острый, подострый или неуточненный
- Каналикулит слезный острый, подострый или неуточненный

Хроническое воспаление слезных протоков:

Дакриоцистит хронический

Слезные протоки:

- каналикулит хронический
- мукоцеле хроническое

Стеноз и недостаточность слезных протоков:

Дакриолит

Выворот слезной точки

Стеноз слезного:

- канальца
- протока
- мешка

Классификация патологии по этиологии:

1. Аномальная
2. Сенильная
3. Травматическая
4. Механическая
5. Постморбидная (как осложнение некротических, дегенеративных, онкологических заболеваний)

Классификация патологии по локализации:

1. Слезных точек
2. Слезных канальцев
3. Слезного мешка
4. Носослезного протока

Классификация патологии по патогенезу:

1. Распространенная эпителиальная (SJS, пемфигоид и др)
2. Воспалительная фиброзно-инфильтративная (хроническое воспаление)
3. Локальная рубцовая

Классификация патологии по степени ограничения просвета:

1. Сужение (стриктура)

2. Заращение (обструкция)

3. Облитерация

Классификация патологии по прогрессированию:

1. Стационарная

2. Прогрессирующая

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

Клинические проявления зависят от локализации патологии и ее патогенеза.

Дистопия СТ, как выворот, так и заворот, затрудняют попадание слезы в слезные протоки, наблюдается расширение слезного ручья и слезного озера.

Атрезия или облитерация СТ и/или СК и/или всех элементов слезных протоков сопровождаются слезотечением или слезостоянием.

При инфекционном поражении отмечается локальная и/или перифокальная воспалительная реакция с выделением гноя. Количество гноя зависит от места воспаления, величины просвета протоков, агрессивности инфекции. Каналикулит, как правило, проявляется локальным воспалением в пределах канальца и скоплением творожистых масс или конкрементов в его просвете. При этом экспрессия содержимого канальца затруднена, но лаваж по слезным протокам сохраняется.

При дакриоцистите надавливание на область СМ сопровождается выделением слизи и/или гноя из СТ. Как правило, гной обладает сливкообразной консистенцией и имеет желтоватый цвет. В ряде случаев выделения гноя не наблюдается несмотря на пальпаторно определяемое увеличение объема СМ. Это может быть связано с одновременным блокированием как устья канальцев, так и НСП.

Накопление слизи (мукоцеле) и/или гноя (пиоцеле) в СМ его кистовидным расширением может наблюдаться длительное время.

При активизации инфекции в мешке развивается острый гнойный дакриоцистит с покраснением кожи в проекции СМ и постоянным выделением значительного количества гноя из СТ.

В тех случаях, когда устье слезных канальцев закрыто, инфекционное воспаление развивается в полости мешка (эмпиема).

Распространение гнойно-воспалительного процесса за пределы слезного мешка в окружающее клетчаточное пространство (флегмонозный дакриоцистит) обостряет клиническую картину, развиваются выраженный отек вплоть до полного закрытия глазной

щели, гиперемия кожи, боль, при этом могут возникать симптомы общей интоксикации, повышение температуры.

Гнойное расплавление стенки слезного мешка происходит, как правило, в сторону поверхности кожи. Клиническая картина характеризуется разлитой гиперемией, выраженным локальным выбуханием, постепенным истончением кожи, в итоге - формированием кожного свища.

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

Диагноз устанавливают на основании:

- *жалоб на слезотечение с выделением гноя из слезных точек или без него;*
- *внешнего осмотра с выявлением нарушения анатомии и положения век, слезных точек;*
- *нарушения проходимости слезных путей, выявленного при выполнении цветной слезно-носовой пробы;*
- *определения физического препятствия в слезных путях, выявленного с помощью зондирования СОП;*
- *визуализации прерывания тени контраста в слезных путях при рентгенологическом исследовании с контрастированием СОП (А06.26.004 Контрастная рентгенография слезной железы и слезного протока).*

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при патологии глаза (А01.26.001) для всех пациентов со слезотечением [1-5] с целью диагностики заболевания.

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *При сборе жалоб следует уточнить наличие слезотечения, сухости, скопления после сна засохшего экссудата на ресницах, гнойных выделений из слезных точек, отмечают количество выделений и их характер. Отмечают затруднения носового дыхания и совпадение его с усилением слезотечения.*

Из анамнеза выясняют давность жалоб, возможные причины, временные совпадения с другими заболеваниями, наличие риносинуситов в прошлом.

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** для всех пациентов со слезотечением – внешний осмотр челюстно-лицевой области (A01.07.005), визуальное исследование глаз (A01.26.002) с целью оценки изменения положение век, формы глазной щели, внутреннего угла глаза, слезных точек, движений век [1-9].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на патологию слезных протоков проводить пальпацию челюстно-лицевой области (A01.07.006), пальпацию при патологии глаз (A01.26.003) в частности – в проекции слёзного мешка - компрессионная проба с оценкой выделений из слезных точек. [1-5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *С помощью пальпации определяют положение и мобильность век, изменение объема и консистенции слезного мешка, возможность экспрессии его содержимого.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с эпифорой – проведение канальцевой пробы (носовой пробы, слезно-носовой пробы) (A02.26.019) с целью проверки проходимости слезных протоков и оценки активного слезооттока [1-5,10-16,34].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Цветная слёзно-носовая проба (проба Веста) заключается в инстилляции красящего раствора (например, флуоресцеина, колларгола и др.) и оценки двух параметров: исчезновения красителя из конъюнктивального мешка (визуальное наблюдение) и появления красителя в полости носа (окрашивание турунды, введенной в нижний носовой ход, риноэндоскопия). В норме красящее вещество проходит из конъюнктивальной полости в полость носа за 5-10 мин.*

Двойная проба Веста может быть проведена с целью определения доли ринита в развитии клинической картины. После закапывания сосудосуживающих средств в нос повторяют инстилляцию красящего вещества в конъюнктивальный мешок и сравнивают результат с результатом первой пробы Веста. Уменьшение времени прохождения красящего вещества по слезным протокам в нос свидетельствует о риногенной природе эпифоры.

2.3 Лабораторный исследования

- **Рекомендуется** пациентам с гнойным дакриоциститом при отсутствии эффекта от первично назначенных противомикробных препаратов для местного применения (S01A) широкого спектра действия в течение 2 недель микроскопия содержимого конъюнктивальной полости (A12.26.022), микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого конъюнктивы на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы (A26.26.004) с целью идентификации инфекционного микрофлоры и определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам (A26.30.004) [17,18,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальные исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с эпифорой биомикроскопия глаза (A03.26.001) с целью оценки формы, положения, размеров слезных точек, состояния конъюнктивы и роговицы, оценки слезной пленки и слезного ручья [1-5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** промывание слезных путей (A11.26.004) пациентам с эпифорой нейтральными растворами с целью подтверждения или исключения недостаточности СОП, а также оценки содержимого слезного мешка [1-5,19-21].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии:

Промывание слезных протоков проводят через тупоконечную канюлю для промывания слёзных путей (РЗН 2018/7824) нейтральными для слизистого эпителия растворами. Результат промывания оценивают по соотношению антеградного и ретроградного тока промывной жидкости, появлению жидкости в носовой полости, а также по наличию гноя в случае ретроградного тока [1,2].

Возможно, по показаниям, диагностическое зондирование слезных канальцев, активация слезных точек (A16.26.011), зондирование слезно-носового канала (A11.26.005).

Для зондирования канальцев, слезного мешка и носослезного протока используют конические и цилиндрические зонды (РЗН 2024/24284 «Инструмент зондирующий»). Особое

внимание обращают на атравматичность процедуры в связи с риском образования ложных ходов, избегая чрезмерных усилий [5,8,35,36].

После расширения слезной точки коническим зондом в исследуемый слезный каналец вводят цилиндрический зонд. При зондировании канальцев необходимо убедиться, что зонд, не встречая по своему ходу мягкотканных препятствий, упирается в медиальную стенку слезного мешка, при этом следует помнить, что формирование «ложного хода» в случае недостаточно деликатного зондирования может создать искаженное представление о результатах исследования.

Процедуру следует выполнять аккуратно, не повреждая слизистую, для чего целесообразно смазать зонд глазной мазью или глазным гелем, а при продвижении зонда по слезному канальцу слегка вращать его. Чтобы зонд не упирался в слизистую оболочку канальца, следует постоянно удерживать веко в слегка натянутом кнаружи положении. После того, как зонд, пройдя по канальцу, упрется во внутреннюю стенку слезного мешка (ощущается в виде костной плотности подлежащей слезной ямки), веко отпускают. Зонд переводят в вертикальное положение и осторожно продвигают вдоль внутренней стенки слезного мешка в направлении верхней части носогубной складки в носослезный проток. При этом зонд проходит в носослезный проток, фиксируясь в нем. Зондировать носослезный проток (особенно взрослым пациентам) целесообразно через верхний слезный каналец. В ходе зондирования оценивают наличие препятствий (в виде сужения или полного стеноза) в слезном канальце или носослезном протоке при продвижении зонда. При нормальной проходимости слезоотводящих путей зонд свободно достигает костной стенки слезной ямки, а затем, по мере его продвижения по носослезному протоку, также не встречает препятствий. В конечном счете зонд упирается в дно нижнего носового хода. На пути зонда возможно появление препятствия как в виде сужения просвета, так и полного заращения исследуемого участка слезоотводящих путей. В таких случаях локализуют удаленность стенозированного участка, замерив длину отрезка зонда, введенного в слезоотводящие пути. Сложности обычно возникают при диагностике стеноза устья слезных канальцев. В таком случае зонд упирается в плотно-эластическое препятствие, как правило, прижатое зондом к кости слезной ямки. Помочь может оттягивание века кнаружи, после чего подозрительный на стеноз участок канальца смещается навстречу зонду и легче обнаруживает себя [1, 23].

- **Рекомендуется** проведение риноскопии (А03.08.004) пациентам с непроходимостью СОП с целью выявления анатомических особенностей полости носа в зоне расположения слезного мешка и носослезного протока [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** пациентам с анамнестическими сведениями о патологии носа и/или околоносовых пазух, с сопутствующими факторами, инициирующими затруднение носового дыхания, такими как искривление перегородки носа, хронический ринит различной этиологии, заболевания околоносовых пазух и зубочелюстной системы, опухолевые процессы, специфические заболевания, консультация врача-оториноларинголога с целью определения рациональной тактики комплексного лечения [23, 25].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с нарушением проходимости слёзоотводящих путей в качестве дополнительной аппаратной диагностики с целью уточнения анатомических особенностей носо-орбитальной области и формы слезных протоков, выявления патологических участков проведение контрастной рентгенографии слёзных путей (A06.26.007) – (дакриоцистографии), компьютерной томографии лицевого отдела черепа (A06.03.002), в том числе с контрастированием слезных протоков, магнитно-резонансная томография лицевого отдела черепа (A05.03.004) [26-29].

  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 восстановление проходимости СОП, ликвидацию инфекционного воспаления, формирование обходных путей оттока слезы.

3.1 Консервативное лечение

- **Рекомендуется** пациентам с гнойными выделениями – противоинфенкционная терапия местными противомикробными препаратами (S01A) широкого спектра

действия с целью противодействия гнойному воспалению и местных осложнений [76-79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии*:*

Местно в виде инстилляций в конъюнктивальную полость могут применяться:

- фторхинолоны (S01AE):

*офлоксацин** (S01AE01) – закапывают по 1 капле в конъюнктивальный мешок 2-4 раза в сутки не более 14 дней. Применяется у детей с 1 года по 1-2 капли раз в 4-6 часов.*

*ципрофлоксацин** - по 1-2 капле 4 раза в день. При тяжелых инфекциях режим дозирования в первые 2 дня может включать инстилляции препарата по 1 или 2 капли каждые 2 часа в период бодрствования. Длительность терапии препаратом по заявленным показаниям не должна превышать 21 дня. Применяется у детей с рождения по 1-2 капли раз в 4 часа.*

*левофлоксацин** - По 1-2 капле в пораженный(ые) глаз(а) каждые два часа до 8 раз в сутки в период бодрствования в течение первых 2 суток, затем 4 раза в сутки с 3 по 5-й дни лечения Средняя продолжительность курса терапии составляет 5 дней. Применяется у детей с 1 года по 1-2 капли каждые 2 часа до 8 раз в сутки.*

*моксифлоксацин** - по 1 капле 3 раза в день. Длительность курса терапии зависит от тяжести состояния пациента, клинических и бактериологических особенностей инфекционного процесса. Применяется у детей с 1 года по 1 капле 3 раза в день); Курс лечения может продолжаться 7-10 дней.*

- антибиотики (S01AA):

нетилмицин (S01FF23) – глазные капли 0,3% – по 1-2 капли 3 раза в день. Применяется у детей с 3 лет по 1-2 капли 3 раза в сутки

*тобрамицин** (S01AA12) - по 1-2 капли каждые 4 часа в течение при нетяжелом инфекционном процессе. При остром тяжелом инфекционном процессе 2 капли в конъюнктивальный мешок каждые 60 минут, с уменьшением частоты инстилляций препарата по мере уменьшения явлений воспаления. Для профилактики инфекционных осложнений после офтальмологических оперативных вмешательств по 1–2 капли 3–4 раза в день в течение месяца после операции. Длительность лечения зависит от этиологии инфекции и может варьироваться от нескольких дней до нескольких недель. Применяется у детей с 2 мес. - курс лечения 5-10 дней*

хлорамфеникол назначается по 1 капле 3–4 раза в день, применяется у взрослых и детей с возраста 4 недель. Курс лечения 7-10 дней.

*Тетрациклин** в форме глазной мази назначается по 0,5-1 см от 3-4 раза в день. Применяется у взрослых и у детей с 8 лет. Курс лечения может продолжаться 5-7 дней. Эритромицин в форме глазной мази назначается по 0,5-1 см, закладывая за нижнее веко в виде полоски, 3 раза в день. Продолжительность лечения не должна превышать 14 дней. Применяется у взрослых и у детей с 0 лет.*

- другие противомикробные препараты (S01AX):

пиклоксидин (S01AX16) – 2-6 раз в сутки, продолжительность лечения 10 дней; у детей с 0 лет, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний (S03AA) по 1 капле до 6 раз в сутки в течение 7–10 дней.

После проведения бактериологического исследования назначают препараты целенаправленного действия на основании определения чувствительности флоры.

Целесообразно пациентам с обострением хронического дакриоцистита при наличии слезных точек и восстановленной проходимости слезных протоков проводить курс промываний слезных путей (A11.26.004) антибактериальными препаратами системного действия (J01) (1-3 сеанса)

- **Рекомендуется** пациентам с накоплением слизи или гноя при отсутствии признаков флегмонозного/абсцедирующего дакриоцистита – компрессия слезного мешка с целью эвакуации содержимого и одновременное местное применение противомикробных препаратов (S01A). [1,5,79]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с признаками острого гнойного дакриоцистита применение антибактериальных препаратов системного действия (J01) с целью профилактики внеочаговых осложнений [1,32,33]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с хроническим гнойным дакриоциститом до назначения хирургического лечения – промывание слёзных путей (A11.26.004) противоинфекционными препаратами с частотой от 1 до 4 раз в месяц с целью [1,24,32,76,77].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** пациентам с признаками дакриоцистита/каналикулита при отсутствии долговременного эффекта от консервативного лечения показано хирургическое лечение с целью формирования путей оттока слезы [2, 3, 23, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии

Пациентам с эпифорой и недостаточностью слезоотводящих протоков при отсутствии признаков дакриоцистита возможно проведение хирургического лечения, направленное на восстановление слезоотведения с целью уменьшения слезотечения.

Хирургическое лечение слезных точек:

Пациентам с дистопией, сужением или заращением слезных точек и/или канальцев возможно проведение хирургического лечения, направленного на восстановление просвета слезных точек и/или канальцев: A16.26.005 Удаление камней слезных канальцев, A16.26.136 Расщепление слезных точек и канальцев, A16.26.144 Разрез слезных точек и слезных канальцев, A16.26.007.003 Имплантация обтуратора слезной точки, 16.26.007.002 Интубация слезных протоков, A16.26.011 Зондирование слезных канальцев, активация слезных точек, A16.26.020 Устранение энтропиона или эктропиона, A16.26.127.002 Кантопластика медиальная [1.5,8,37-42].

Хирургическое лечение при дислокации слезных точек направлено на восстановление их прилегания к глазному яблоку. В зависимости от причин дислокации, хирургические методы различаются.

При дислокации слезной точки за счет атонии нижнего века операцию производят со стороны тарзальной конъюнктивы. Из конъюнктивы ниже слезной точки выкраивают и иссекают различного размера и конфигурации лоскуты. Края раны зашивают. При дислокациях слезных точек, которые возникают в результате рубцовых изменений кожи век, применяют свободную кожную пластику нижнего века.

При стенозе слезных точек возможно проведение серии бужирований (A16.26.011 зондирование слёзных канальцев, активация слёзных точек) с целью их расширения или применение перфорированной пробки для слезной точки (РЗН 2019/9297 Предустановленнный лакримальный обтуратор слёзных точек) [37]. При неудовлетворительном результате выполняют расширение слезной точки хирургическим путем. Данная операция имеет множество модификаций. Суть их заключается в рассечении сфинктера слезной точки или в рассечение слезной точки с удалением фрагмента внутренней стенки канальца. При облитерации слезной точки и сохранности

слезного канальца формируют новую слезную точку, которая располагается на 1,0-1,5 мм медиальнее места ее предполагаемого нормального расположения. [37-42].

Хирургическое лечение слезных канальцев

- **Рекомендуется** пациентам с каналикулитом хирургическое лечение – вскрытие и санация слезного канальца (А16.26.136 Расщепление слезных точек и канальцев, А16.26.144 Разрез слезных точек и слезных канальцев) с целью купирования гнойного воспаления [1, 3, 38,43-45].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарий.

*Устранение локальных обструкций канальца возможно с помощью курсов бужирования (Зондирование слёзных каналов А16.26.011) цилиндрическими зондами (*РЗН 2024/24284*). Эффективность лечения зависит от интенсивности рубцевания и протяженности обструкции.*

Лечение облитерации канальцев с помощью бужирования, как правило, безрезультатны.

Канальцевые облитерации можно анатомически классифицировать как проксимальные (до 3 мм от слезной точки), среднего уровня (от 3 мм до 6 мм) и дистальные (> 6 мм от слезной точки).

Проксимальную облитерацию слезного канальца можно лечить, выполняя пунктопластику (А16.26.007 пластика слёзных точек и слёзных канальцев): выполняют поперечный разрез в проекции сохранного канальца, отыскивают его просвет и на этом мете формируют слезную точку, иссекая заднюю стенку канальца. В просвет канальца временно устанавливают имплантат (А16.26.007002 Интубация слёзных протоков) [45].

В качестве имплантатов для слёзных канальцев могут быть использованы: микродренажи офтальмологические для коррекции слёзоотводящих путей (РЗС 2020/13101 от 31.12.2020), микродренажи офтальмологических силиконовые (ФСР 2010/07232 от 3.08.2017).

При облитерации средней трети канальца проводят попытку разрушения стриктуры зондами (А16.26.011 Зондирование слёзных канальцев). При отсутствии эффекта от бужирования, возможно, проведение неполного дозированного рассечения канальца (Разрез слезных точек и слезных канальцев А16.26.144), формирование новой слезной точки медиальнее зоны облитерации, протезирование канальца имплантатами (А16.26.007002 Интубация слёзных протоков).

При облитерации дистальной части слезных канальцев свою эффективность показала баллонная дакриопластика (А16.26.007.001 Дилятация слёзных протоков экспандерами) [57-62].

Пластика слёзных точек и слёзных канальцев (А16.26.007), осуществляемая с помощью эндоскопической техники (Система видеоэндоскопическая для диагностики и лечения слёзного канала LAC-29FY РЗН 2017/5868) – дакриоэндоскопия, позволяет проводить реканализацию канальцев с помощью микроэндоскопически контролируемой трепанации, а также дакриоринотомии, микродрельной дакриопластики или лазерной дакриопластики [59,63-65].

При невозможности восстановления проходимости слезных канальцев выполняют операцию лакориностомию (А16.26.010.002).

Пациентам с полным заращением или атрезией слезных канальцев возможно хирургическое лечение путем формирования обходных путей оттока методами: 1) создание анастомоза между конъюнктивальной полостью и слезным мешком/полостью носа; 2) имплантация лакопротеза [8,67].

А16.26.010 Конъюнктиводакриостомия, конъюнктивориностомия

А16.26.010.001 Лакоцистостомия с постоянной интубацией

А16.26.010.002 Лакориностомия с имплантацией лакопротеза

Хирургическое лечение носослезного протока

- **Рекомендуется** пациентам с сужением носослезного протока или короткой обструкцией расширение протока, реканализация СОП с интубацией - дилатация слезных протоков экспандерами для взрослых (А16.26.007.001) и/или интубация слезных протоков с целью восстановления проходимости СОП у всех пациентов (А16.26.007.002) [48,51,54,55,57,58,62,68,83].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Лечение абсцедирующего дакриоцистита

- **Рекомендуется** пациентам с абсцедирующим дакриоциститом – чрескожное вскрытие абсцесса, санация и дренирование гнойной полости (вскрытие флегмоны слезного мешка, разрез слезных точек и слезных канальцев А16.26.006) с целью купирования гнойного воспаления [5,30,79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Дакриоцисториностомия

- **Рекомендуется** пациентам с признаками дакриоцистита и отсутствием эффекта от консервативного лечения с целью восстановления проходимости СОП операция дакриоцисториностомия (А16.26.008), которая может быть выполнена наружным или эндоскопическим доступом (дакриоцисториностомия с использованием эндоскопических технологий А16.26.009.001, дакриоцисториностомия с интубацией и использованием эндоскопических технологий А16.26.009.001) [1-5,23,24,32,35,74].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий:

Дакриоцисториностомия наружным доступом проводится после разрешения острого гнойного дакриоцистита.

Дакриоцисториностомия эндоскопическим доступом может быть выполнена даже на фоне активного гнойного дакриоцистита.

В процессе интубации СОП для проведения стента по всем участкам СОП используют различные проводники, входящие в состав лакримальных интубационных наборов (РЗН 2019/9292 от 27.11.2019): полый зонд с леской, систему Ритленга, систему Кроуфорда, Бика, Монока и др.)

Дакриоцистэктомия

- **Рекомендуется** пациентам с рецидивирующим гнойным дакриоциститом и отсутствием эффекта от дакриоцисториностомии или невозможностью дакриоцисториностомии по общему клиническому состоянию – иссечение слезного мешка (дакриоцистэктомия А16.26.009) [75, 80-82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий.

Пациентам с осложненным соматическим состоянием, тяжелым нарушением анатомии носо-орбитальной области возможно иссечение слезного мешка без предварительной дакриоцисториностомии.

3.3 Иное лечение – не применяется.

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

Медицинскую реабилитацию не проводят.

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

Специфических методов профилактики не существует.

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный (B01.029.002) пациентов с признаками дакриоцистита, получающих консервативное лечение, для контроля эффективности лечения с целью предупреждения осложнений [76,77,78, 79].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии:

После первичного осмотра и назначения противомикробных препаратов при острых воспалении или обострении хронического воспаления СОП требуется контроль за эффективностью лечения и возможна коррекция лечения после получения результатов бактериологического исследования назначают препараты целенаправленного действия на основании определения чувствительности флоры.

Целесообразно пациентам с обострением хронического дакриоцистита при наличии слезных точек и восстановленной проходимости слезных протоков проводить курс промываний слезных путей (A11.26.004) антибактериальными препаратами системного действия (J01) (1-3 сеанса).

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный (B01.029.002) пациентов с патологией СОП после хирургического лечения с

проведением внешнего осмотра челюстно-лицевой области (А01.07.005), визуальное исследование глаз (А01.26.002) [1-6,23,24,32,35].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий:

Необходимо наблюдение за состоянием швов, положением интубационного материала, состояние полости носа и области соустья.

Кожные швы снимают на 10-14 сутки.

В течение 1-1.5 месяцев после проведения дакриоцисториностомии регулярно проводится эндориноскопия (А03.08.004.001 Эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки) для проведения санации полости носа в области соустья.

Интубационный материал удаляется через 6 месяцев после интубации слезных путей с последующим промыванием слезных путей (А11.26.004) нейтральными растворами.

Для субъективной оценки выраженности слезотечения у пациентов с эпифорой до и в процессе лечения возможно использование шкалы оценки эпифоры по Мунку (Приложение Г1) [3,84-90].

- **Рекомендуется** длительное диспансерное наблюдение - диспансерный приём (осмотр, консультация) врача-офтальмолога (В04.029.001) пациентов с непроходимостью СОП в послеоперационном периоде с целью профилактики рецидивов [1-5, 8,10].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

6. Организация оказания медицинской помощи

Врач-педиатр (прием (осмотр, консультация) врача-педиатра участкового первичный В01.031.003), врач-терапевт (прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный В01.047.001) направляют пациента при наличии жалоб на слезотечение к врачу-офтальмологу офтальмологического консультативного кабинета.

Первичную диагностику осуществляет врач-офтальмолог офтальмологического кабинета.

Малые хирургические вмешательства, в том числе вскрытие и дренирование абсцесса, лечение каналикулита проводит врач-офтальмолог в условиях перевязочной или дневного стационара.

Сложные хирургические вмешательства проводит врач-офтальмолог в условиях офтальмологического стационара.

Показания для госпитализации в офтальмологический стационар: планирование сложного хирургического вмешательства.

Показания к выписке пациента из офтальмологического стационара: отсутствие осложнений, отсутствие гнойного воспаления.

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

Дополнительной информации нет.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Проведён сбор жалоб и анамнеза всем пациентам со слезотечением для установления диагноза	Да/нет
2.	Проведено физикальное обследование: оценка изменения положение век, внутреннего угла глаза, слезных точек, движений век, компрессионная проба, канальцевая проба при диагностике заболевания.	Да/нет
3	Выполнена биомикроскопия глаза при диагностике заболевания, динамическом наблюдении и контроле за лечением	Да/нет
4	Выполнено промывание слезных путей (А11.26.004) нейтральными растворами при диагностике заболевания, контролем за лечением	Да/нет
5	Проведено установление факта недостаточности слезоотведения через естественные пути оттока	Да/нет
6	Выполнена диагностика уровня нарушения слезоотведения	Да/нет
7	Выполнено назначение местного, а при необходимости системного противоинфекционного, противовоспалительного лечения.	Да/нет
8	Выполнено хирургическое лечение при наличии показаний.	Да/нет

Список литературы

1. Школьник С.Ф. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний слезоотводящего тракта. // Практическая медицина, №4 (59), 2012. С. 173 – 176.
2. Школьник, Сергей Филиппович. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении дакриостенозов и воспалительных заболеваний слезоотводящего тракта : Дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.07 ; 14.01.03 / Школьник Сергей Филиппович; [Место защиты: Национальный медицинский исследовательский центр Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Министерства здравоохранения Российской Федерации]. — Москва, 2020. — 300 с.
3. Атькова, Е. Л. Системный подход к диагностике и лечению дакриостеноза: специальность 14.00.08 «Глазные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Атькова Евгения Львовна ; ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца». – Москва, 2019. – 41 с. – Место защиты : ФГБНУ Научно-исследовательский институт глазных болезней. – Текст : непосредственный.
4. Офтальмология: национальное руководство / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 944 с.
5. Черкунов, Б.Ф. Болезни слезных органов: монография / Б.Ф. Черкунов; М-во здравоохранения Рос. Федерации. Департамент здравоохранения администрации Самар. обл., Самар. гос. мед. ун-т. – Самара: ООО Офорт, 2001. – 295 с
6. Аветисов, Э.С. Руководство по детской офтальмологии / Э.С. Аветисов, Е.И. Ковалевский, А.В. Хватова. – М.: Медицина, 1987. – 496 с
7. Белоглазов, В.Г. Ранняя диагностика, клиника и лечение заболеваний слезоотводящей системы у детей: методические рекомендации / В.Г. Белоглазов. – М., 1989. – 12 с.
8. Малиновский, Г.Ф. Практическое руководство по лечению заболеваний слезных органов / Г.Ф. Малиновский, В.В. Моторный. – Минск: Белорусская наука, 2000. – 192 с.
9. Тейлор Д. Детская офтальмология / / Д. Тейлор, К. Хойт, пер. с англ. под общ. ред. Э.В. Егоровой. – М.: БИНОМ, 2007. – 246 с.

10. Ali, M.J. Simpl vs complex nasolacrimal dact obstruction: etiology, management and outcomes / M. J. Ali, S. Kamal, A. Gupta, M.H. Ali, M.N. Naik // Int Forum Allergy Rhinol. – 2015. – Feb. – Vol. 5, № 2. – P.174–177.

11. Nagaraju G, Samhitha H. R, Kailash P. Chhabria, Rishika H. “Efficacy of Fluorescein Dye Disappearance Test in the Diagnosis of Lacrimal System outflow Obstruction”. Journal of Evidence based Medicine and Healthcare; Volume 2, Issue 10, March 09, 2015; Page: 1377-1386.

12. Архипова Е.Н. Оптимизация методов исследования заболеваний слезоотводящих путей: Автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.07. М., 2014. – 24 с.

13. Атькова, Е.Л. Современные возможности диагностики нарушений слезопроведения / Е.Л.Атькова, В.Г. Белоглазов, С.А. Эль-Саед, Е.Н. Архипова // Офтальмохирургия. – 2010. – № 1. – С. 58–61

14. Конторович, Ю.И.К методике проведения канальцевой пробы / Ю.И. Конторович // Вестник офтальмологии. – 1961. – № 2. – С. 53–55.

15. Чиненов, И.М. Усовершенствование методов ранней диагностики и эффективности восстановления нарушений слезоотведения у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08. М., 1997. – 22 с.

16. Шимко, Ю.Н. Оптимизация диагностики и лечения патологии слезоотводящей системы на поликлиническом этапе: Автореф. дис… канд. мед. наук: 14.01.07. М., 2011. – 23 с.

17. Исследование проходимости слезоотводящих путей при патологии полости носа и околоносовых пазух Мирошниченко А.П., Храппо Н.С., Соловьева Л.В. Практическая медицина. 2016. № 2-2 (94). С. 24-26.

18. Давыдов Д.В., Иванова З.Г., Юсипова Э.Р., Маресьева Е.П., Джандарова Д.Т., Анцифирова Н.Г. Анализ микробиологических исследований у пациентов с эпифорой // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2004. – Т .4. – № 2. – С.29-31.

19. Скойбедо, И.Е. Методика проведения анестезии при зондировании слезно-носового протока у детей / И.Е. Скойбедо, С.Г. Ефимов, В.Н. Болотников, Ф.С. Королихин, Д.А. Докашенко // Вестник оренбургского государственного университета. – 2015. – Т. 187, № 12. – С. 204–206.

20. El-Mansoury, J. Results of late probing for congenital nasolacrimal duct obstruction / J. El-Mansoury, J.H. Calhoun, L.B. Nelson, R.D. Harley // Ophthalmology. – 1986. – Vol. 93, № 8. – P. 1052–1054.

21. Gupta, A.Buried Probe in Complex Congenital Nasolacrimal Duct Obstructions: Clinical Profiles and Outcomes / A. Gupta, S. Kamal, M.J. Ali, M.N. Naik // Ophthal Plast Reconstr Surg. – 2015. – Jul-Aug. – Vol. – 31, № 4. – P. 318–320.

22. Боровских Е.В., Боробова И.М., Егоров В.В. Микробный спектр и чувствительность к антибиотикам микрофлоры, встречающейся у больных с воспалительными заболеваниями // Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т. 7. – № 1. – С. 13-18.

23. Заболевания носа и околоносовых пазух: эндомикрохирургия / Г. З. Пискунов, С. З. Пискунов, В. С. Козлов, А. С. Лопатин. – Москва : Коллекция «Совершенно секретно», 2003. – 208 с.

24. Белоглазов, В. Г. Клинические аспекты эндоназальной хирургии стенозов и непроходимости слезоотводящих путей: специальность 14.00.08 «Глазные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Белоглазов Владимир Георгиевич. – Москва, 1979.

25. Concha bullosa в практике оториноларинголога. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Оганян К.А. Российская ринология. 2023. Т. 31. № 3. С. 206-211.

26. Атькова, Е.Л. Диагностическая значимость компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии при дакриостенозах / Е.Л. Атькова, И.С. Федотов, Е.Н. Архипова // Сборник тезисов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения – 2009». – М., 2009. – С. 341–342.

27. Атькова, Е.Л. Функциональная мультиспиральная компьютерная томография в диагностике патологии слезоотведения. / Е.Л. Атькова, И.В. Бодрова, Е.Н. Архипова, Н.П. Ставицкая // Тезисы докладов П съезда лучевой диагностики Сибири. – Томск, 2012. – С. 7–8.

28. Атькова, Е.Л. Неинвазивный способ контрастирования слезоотводящих путей при проведении мультиспиральной компьютерной томографии / Е.Л. Атькова, Е.Н. Архипова, Н.П. Ставицкая, Н.Н. Краховецкий // Офтальмологические ведомости. – 2012. – № 2. – С. 35–58.

29. Moran, C.C.Helican CT with topical water-soluble cantrast media for imaging of the lacrimal drainage apparatus / C.C. Moran, K. Buckwalter, K.S. Caldermeyer, R.R. Smith // AJR Am J Roentgenol. – 1995. – Vol. 164. – P. 995–996.

30. Астахов, Ю.С. Современные методы диагностики и лечения заболеваний слезных органов / Ю.С. Астахов, М.А. Рябова, Н.Ю. Кузнецова, К.А. Дерен // Материалы научно-практической конференции ГУ НИИ глазных болезней РАМН. – М., 2005. – С. 41–45.

31. Каторгина О.А. Раннее активное консервативное лечение флегмонозного дакриоцистита у детей / О.А. Каторгина, С.Н. Грицюк // Офтальмологический журнал. – 1972. – № 7. – С. 512–514.

32. Бржеский, В. В. Заболевания слезного аппарата / В. В. Бржеский, Ю. С. Астахов, Н. Ю. Кузнецова. – Санкт-Петербург, 2009. – 17 с.

33. Сефералиева, Р. Э. Лечение острого гнойного дакриоцистита методом пункции слезного мешка / Р. Э. Сефералиева // Теоретические и практические аспекты современной медицины : Сборник материалов 95-й Всероссийской научно-практической конференции, посвящённой десятилетию науки и технологий в России, Симферополь, 06 апреля 2023 года. – Симферополь: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского" (Медицинская академия имени С.И. Георгиевского - структурное подразделение), 2023. – С. 206-207. – EDN GUPBGR.

34. Конторович, Ю.И. К методике проведения канальцевой пробы / Ю.И. Конторович // Вестник офтальмологии. – 1961. – № 2. – С. 53–55.

35. Состояние дакриологической помощи на современном этапе / О. Ф. Михеева, С. Ф. Школьник, Н. П. Паштаев, О. А. Волков // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2017. – Т. 22, № 6-2. – С. 1492-1502. – DOI 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1492-1502. – EDN YRNTQH.

36. Катаев М.Г. Результаты консервативного лечения непроходимости слёзоотводящих путей // 8 съезд офтальмологов Росси: тез.докл. М., 2005, с 648.

37. Konuk O, Urgancioglu B, Unal M. Long-term success rate of perforated punctal plugs in the management of acquired punctal stenosis. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2008 Sep-Oct;24(5):399-402. [PubMed]

38. JONES LT. The cure of epiphora due to canalicular disorders, trauma and surgical failures on the lacrimal passages. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1962 Jul-Aug;66:506-24. [PubMed]

39. Murdock J, Lee WW, Zatezalo CC, Ballin A. Three-Snip Punctoplasty Outcome Rates and Follow-Up Treatments. Orbit. 2015 Jun;34(3):160-3. [PubMed]

40. Shahid H, Sandhu A, Keenan T, Pearson A. Factors affecting outcome of punctoplasty surgery: a review of 205 cases. Br J Ophthalmol. 2008 Dec;92(12):1689-92. [PubMed]

41. Hussain RN, Kanani H, McMullan T. Use of mini-monoka stents for punctal/canalicular stenosis. Br J Ophthalmol. 2012 May;96(5):671-3. [PubMed]

42. Edelstein J, Reiss G. The wedge punctoplasty for treatment of punctal stenosis. Ophthalmic Surg. 1992 Dec;23(12):818-21. [PubMed]

43. Бастриков Н.И. Болезни слёзных органов и способы их лечения. – Ростов-на-Дону, 2007. – 256 с.

44. Kaliki S, Ali MJ, Honavar SG, Chandrasekhar G, Naik MN. Primary canaliculitis: clinical features, microbiological profile, and management outcome. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2012;28:355–60. doi: 10.1097/IOP.0b013e31825fb0cd. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

45. Liarakos VS, Boboridis KG, Mavrikakis E &Mavrikakis I (2009): Management of canalicular obstructions. Curr Opin Oph-thalmol 20: 395–400.

46. Nathoo NA, Rath S, Wan D, Buffam F. Trephination for canalicular obstruction: experience in 45 eyes. Orbit. 2013;32:281–84.doi:10.3109/01676830.2013.814685.

47. Khoubian JF, Kikawwa DO, Gonnering RS. Trephination and silicone stent intubation for the treatment of canalicular obstruction: effect of the level of obstruction. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2006;22:248–52. doi:10.1097/01.iop.0000226863.21961.35.

48. Zadeng Z, Singh M, Singh U. Role of lacrimal canalicular trephination and mini-monoka stent in the management of idiopathic distal canalicular obstructions: our experience of 23 cases. Asia-Pac J Ophthalmol. 2014;3:27–31. doi:10.1097/APO.0000000000000002.

49. Kong YJ, Choi HS, Jang JW, Kim SJ, Jang SY. Surgical outcome of canalicular trephination combined with endoscopic dacryocystorhinostomy in patients with distal or common canalicular obstruction. Korean J Ophthalmol. 2015;29:368–74. doi:10.3341/ kjo.2015.29.6.368.

50. Shams PN, Pirbhai S, Selva D. A prospective outcomes study of membranous and solid distal common canalicular obstructions.Eye. 2016;30:621–26. doi:10.1038/eye.2016.11.

51. Paik JS, Cho W, Yang S. Bicanalicular double silicone stenting in endoscopic dacryocystorhinostomy with lacrimal trephination in distal or common canalicular obstruction. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012;269:1605–11. doi:10.1007/s00405-011-1845-y.

52. Baek BJ, Hwang GR, Jung DH, Kim IS, Sin JM, Lee HM. Surgical results of endoscopic dacryocystorhinostomy and lacrimal trephination in distal or common canalicular obstruction. Clin Experiment Otorhinolaryngol. 2012;5:101–06. doi:10.3342/ceo.2012.5.2.101.

53. Haefliger IO, Piffaretti JM. Lacrimal drainage system endoscopic examination and surgery through the lacrimal punctum. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2001;218:384–87. doi:10.1055/s-2001-15907.

54. Ali MJ. Canalicular and nasolacrimal duct recanalization. In:Ali MJ, editor. Principles and Practice of Lacrimal Surgery. 2nd ed. Singapore: Springer; 2018. p. 349–53

55. Quaranta-Leoni FM, Fiorino MG, SerricchioF & Quaranta-Leoni F (2020):Management of proximal lacrimal obstruc-tions: a rationale. Acta Ophthalmol https://doi.org/10.1111/aos.14632 [Online ahead ofprint]

56. Vahdani K & Rose GE (2019): Transcanalic-ular trephination for canalicular block afterdacryocystorhssinostomy. Ophthalmology126: 1589–1591

57. Zoumalan CI, Maher EA, Lelli GJ Jr, Lisman RD. Balloon canaliculoplasty for acquired canalicular stenosis. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2010;26:459–61. doi:10.1097/IOP.0b013e3181eea 303.

58. Ko GY, Lee DH, Ahn HS, Yoon HK, SungKB & Song HY (2000): Balloon catheterdilation in common canalicular obstructionof the lacrimal system: safety and long-termeffectiveness. Radiology 214: 781–786

59. Athanasiov PA, Madge S, Kakizaki H & SelvaD (2011): A review of bypass tubes forproximal lacrimal drainage obstruction.Surv Ophthalmol 56: 252–266

60. Wilhelm KE, Hofer U, Textor HJ, Bóker T, Strunk H, Schild HH. Non-surgical fluoroscopically guided dacryoplasty of common canalicular obstructions. Cardiovasc Intervent Radiol. 2000;23:1–8. 59.

61. Yang SW, Park HY, Kikkawa DO. Ballooning canaliculoplasty after lacrimal trephination in monocanalicular and common canalicular obstruction. Jpn J Ophthalmol. 2008;52:444–49. doi:10.1007/s10384-008-0598-7

62. Аткова Е.Л., Ярцев В.Д., Резникова Л.В. Лечение стенозов устья слезных канальцев методом баллонной дакриопластики //РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017. № 3. С. 131–134

63. Steinhauer J, Norda A, Emmerich KH, Meyer-Rúsenberg HW. Laser canaliculoplasty. Ophthalmologe. 2000;97:692–95.

64. Kuchar A, Novak P, Pieh S, Fink M, Steinkogler FJ. Endoscopic laser recanalization of presaccal canalicular obstruction. Br J Ophthalmol. 1999;83:443–47.

65. Liarakos VS, Boboridis KG, Mavrikakis E, Mavrikakis I. Management of canalicular obstructions. Curr Opin Ophthalmol. 2009;20:395–400. doi:10.1097/ICU.0b013e32832ec3e0.

66. Quaranta-Leoni FM, Fiorino MG, SerricchioF & Quaranta-Leoni F (2020):Management of proximal lacrimal obstruc-tions: a rationale. Acta Ophthalmol https://doi.org/10.1111/aos.14632 [Online ahead ofprint]

67. Восстановление слезоотведения путем операции эндоскопической лакориностомии с лакопротезированием синтетическим биодеградируемым имплантатом / В. А. Ободов, В. А. Кузнецов, М. В. Гилев [и др.] // Отражение. – 2018. – № 1(6). – С. 151-155. – EDN XQHAEP.

68. Ярцев, В.Д. Баллонная дакриопластика при стенозах вертикального отдела слезоотводящих путей (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.07. М., 2016. – 24 с.

69. Красножен В.Н. Применение новых технологий в лечении патологии слезоотводящих путей. — Казань, 2005. — 40 с., ил.

70. Van Swol JM, Myers WK, Nguyen SA, et al. Revision dacryocystorhinostomy: systematic review and meta-analysis. Orbit 2023;42:1-10. https://doi.org/10.1080/01676830.2022.2109178 10.1080/01676830.2022.2109178 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

71. Orsolini MJ, Schellini SA, Souza Meneguim RLF, et al. Success of endoscopic dacryocystorhinostomy with or without stents: systematic review and meta-analysis. Orbit

2020;39:258-265. https://doi.org/10.1080/01676830.2019.1677726 10.1080/01676830.2019.1677726 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

72. Vinciguerra A, Nonis A, Resti AG, et al. Influence of surgical techniques on endoscopic dacryocystorhinostomy: a systematic review and meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 2021;165:14-22. https://doi.org/10.1177/0194599820972677 10.1177/0194599820972677 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

73. Evereklioglu, C., Sener, H., Polat, O.A. et al. Success rate of external, endonasal, and transcanalicular laser DCR with or without silicone stent intubation for NLD obstruction: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 261, 3369–3384 (2023). https://doi.org/10.1007/s00417-023-06089-y

74. Ing, E. B., Bedi, H., Hussain, A., Zakrewski, H., Ing, R., Nijhawan, N., … Winn, B. J. (2018). Meta-analysis of randomized controlled trials in dacryocystorhinostomy with and without silicone intubation. Canadian Journal of Ophthalmology. doi:10.1016/j.jcjo.2017.12.006

75. Boynton, J. R. Role of dacryocysectomy in the management of failed dacryocystorhinostomy associated with chronic dacryocystitis / J. R. Boynton, M. A. Anawis. – Text : immediate // Ophthalmic. Surg. Lasers. – 1996. – Vol. 27, № 2. – P. 133–136.

76. Егоров Е.А., Оганезова Ж.Г., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025; с. 483-488.

77. Астахов Ю.С., Николаенко В.П. Офтальмология, Фармакотерапия без ошибок. М.: Е-ното, 2021; с. 335.

78. Сравнительная оценка эффективности Вигамокса и Тобропта в отношении стафилококков – возбудителей острого бактериального дакриоцистита / Ю. С. Батищева, Л. Е. Федорищева, Н. Г. Ходакова [и др.] // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 701. – EDN PVWIQH.

79. Аветисов С. Э., Егоров Е. А., Мошетова Л. К., Нероев В. В., Тахчиди Х. П. Офтальмология : национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024; с. 425-429.

80. Tong, Jessica Y1,2; Selva, Dinesh1,2. Dacryocystectomy: A fibrin glue-assisted subfascial excision. Indian Journal of Ophthalmology 71(5):p 2260-2262, May 2023. | DOI: 10.4103/IJO.IJO_2667_22

81. Daga J, Ali MJ. Endoscopic endonasal dacryocystectomy. Am J Ophthalmol Case Rep. 2024 Dec 24;37:102244. doi: 10.1016/j.ajoc.2024.102244. PMID: 39811416; PMCID: PMC11732574.
82. Alam MS, Kundu D. Is dacryocystectomy effective in reducing epiphora? Indian J Ophthalmol. 2022 Dec;70(12):4416-4418. doi: 10.4103/ijo.IJO_972_22. PMID: 36453356; PMCID: PMC9940519.
83. Бржеский В.В., Чистякова М.Н. Возможности комплексного лечения стенозов носослёзного протока у детей / Русский медицинский журнал, Клиническая офтальмология. – 2010, - Т11- №4. https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Vozmoghnosti_kompleksnogo_lecheniya_stenozov_nososleznogo_protoka_u_detey/
84. Pleyen I., van den Bosch W., Bockholts D., Malder P., Paridaens D. Silicone intubation with or without balloon dacryocystoplasty in acquired partial nasolacrimal duct obstruction // Am. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 144. – N 5. – P. 776-780.
85. Pleyen I., Paridaens A. Bicanalicular silicone intubation in acquired partial nasolacrimal duct obstruction // Bull. Soc. Belge Ophthalmol. – 2008. – Vol. 309-310. – P. 23-26.
86. Shams P.N., Pirbhai A., Selva D. A prospective outcome study of membranous and solid distal common canalicular obstructions // Eye (Lond). – 2016. – Vol. 30. – N 4. – P. 621-626.
87. Singh S., Ali M.J., Mohamed A. Comparison of outcomes of 3-snip punctoplasty versus simple punctal dilatation with monocanalicular intubation for acquired punctal stenosis // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. – 2018. –Vol. 34. – N 4. –P. 375-377.
88. Tsai, Ming-Jer & Lin, I-Wen & Lee, Su-Shin & Lai, Chung-Sheng. (2018). Stitch guide technique for bicanalicular nasal intubation in single canalicular laceration reconstruction. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 34. 10.1016/j.kjms.2018.04.007.
89. Alam MS, Kundu D. Is dacryocystectomy effective in reducing epiphora? Indian J Ophthalmol. 2022 Dec;70(12):4416-4418. doi: 10.4103/ijo.IJO_972_22. PMID: 36453356; PMCID: PMC9940519.
90. Sipkova Z, Vonica O, Olurin O, Obi EE, Pearson AR. Assessment of patient-reported outcome and quality of life improvement following surgery for epiphora. Eye (Lond). 2017 Dec;31(12):1664-1671. doi: 10.1038/eye.2017.120. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28622317; PMCID: PMC5733284.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Аткова Е.Л. – заведующая отделом патологии слезного аппарата ФГБНУ «Научно-исследовательского института глазных болезней им. М.М. Краснова», доктор медицинских наук. Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России», Всероссийская общественная организация «Российское общество ринологов»
2. Бржеский В.В. - заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, доктор медицинских наук, профессор. Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России», Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов».
3. Захарова М.А. – научный сотрудник отдела реконструктивно-восстановительной окулопластики ФГАУ НМИЦ «Микрохирургия глаза» им. ака. С.Н. Федорова» Минздрава России, кандидат медицинских наук. Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России».
4. Карпищенко С.А. – заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой Первого СПГМУ им. акад. И.П.Павлова, доктор медицинских наук, профессор. Всероссийская общественная организация «Российское общество ринологов»
5. Катаев М.Г. Заведующий отделом реконструктивно-восстановительной окулопластики ФГАУ НМИЦ «Микрохирургия глаза» им. ака. С.Н.Федорова» Минздрава России, профессор кафедры офтальмологии ИНПО, доктор медицинских наук, профессор. Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России».
6. Красножен В.Н. - заведующий кафедрой оториноларингологии Казанской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор. Всероссийская общественная организация «Российское общество ринологов»
7. Куликов А.Н. - начальник кафедры офтальмологии ВМА им. С.М.Кирова, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор. Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России».
8. Порицкий Ю.В. - доцент кафедры офтальмологии ВМА им. С. М. Кирова, кандидат медицинских наук. Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России».
9. Школьник Г.С. - Заведующая отделением реконструктивной окулопластической и лазерной хирургии, кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог высшей

квалификационной категории, Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «Микрохирургия глаза» им. ака. С.Н. Федорова» Минздрава России. Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России».

10. Ярцев В.Д. – ведущий научный сотрудник отдела патологии слезного аппарата ФГБНУ «Научно-исследовательского института глазных болезней им. М.М. Краснова», доктор медицинских наук. Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России». Всероссийская общественная организация «Российское общество ринологов»

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-педиатры
2. Врачи общей практики (семейные врачи).
2. Врачи-офтальмологи.
3. Врачи-оториноларингологи

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных, анализ современных научных разработок по проблеме приобретённой патологии СОП 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, 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 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, 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.

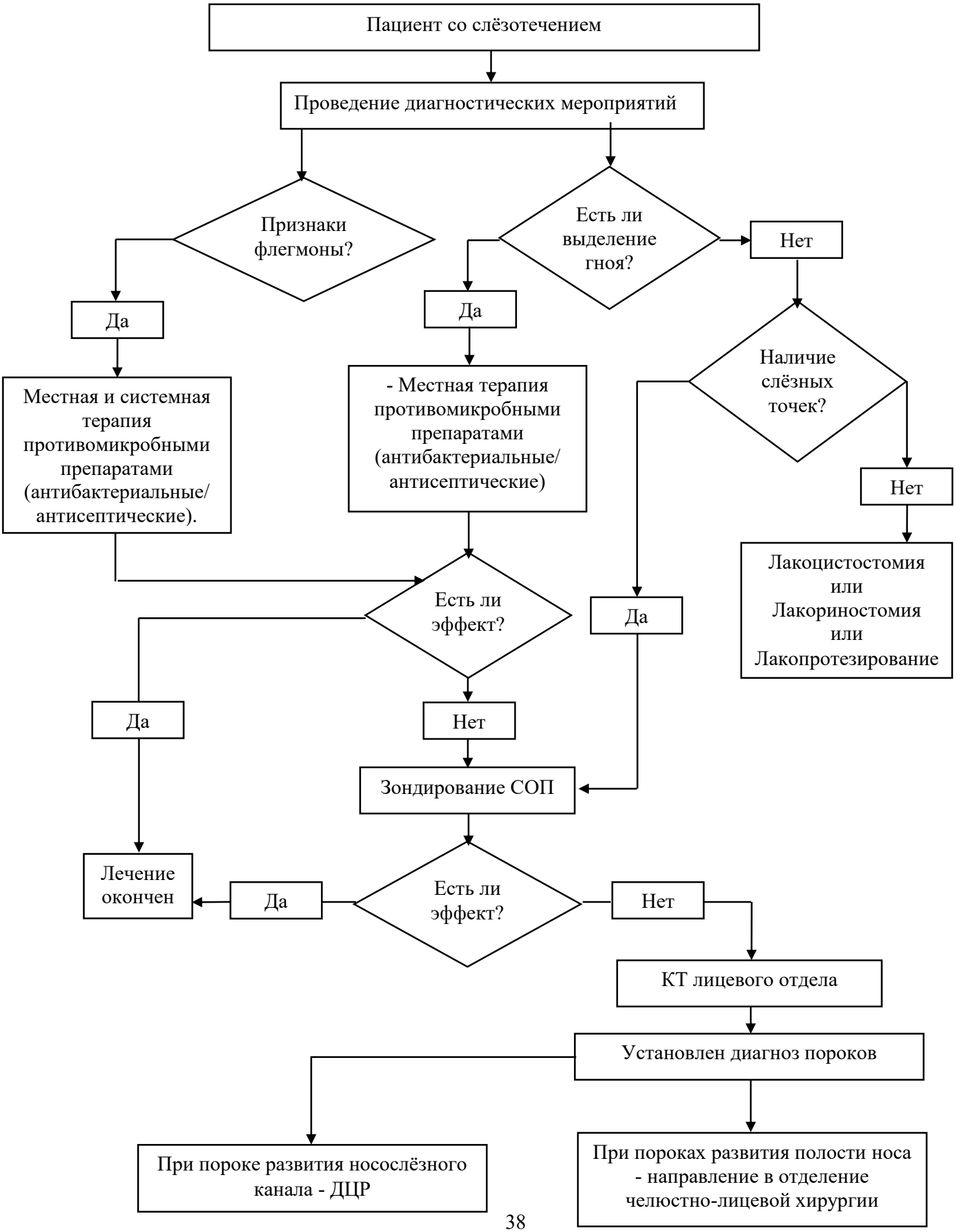
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных 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. Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте http://grls.rosminzdrav.ru
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр) (МКБ-10) (версия 2.27 от 02.09.2024)"
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 октября 2017 г. N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг». Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н (ред. от 24.09.2020, с изм. от 26.10.2022) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг" (Зарегистрировано в Минюсте России 07.11.2017 N 48808).
4. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 23.07.2025) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2025).
5. Приказ Минздрава России от 12.11.2012 N 902н (ред. от 01.02.2022) "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты" (Зарегистрировано в Минюсте России 13.12.2012 N 26116).
6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2025 год. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 15.01.2025) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших

лекарственных препаратов на 2025 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

Жалобы на слезотечение в числе прочих заболеваний глаз могут быть связаны с сужением или заращением слезных протоков. Застой слезы и присоединение инфекции часто сопровождаются появлением гнойных выделений из слезных точек и может привести к тяжелому воспалительному процессу в тканях вокруг слезного мешка – абсцессу или флегмоне слезного мешка, которое требует активных лечебных мероприятий, в том числе, хирургических. Чаще всего патология слезоотводящих путей проявляется хроническим дакриоциститом. Наличие гноя может привести к осложнениям со стороны глаза и является противопоказанием для внутриглазных операций, например, экстракции катаракты. Как правило, для лечения дакриоцистита требуется хирургическое вмешательство. Для выяснения причин слезотечения необходимо тщательное обследование с применением инструментальных методов. Но в ряде случаев слезотечение обусловлено заращением слезных путей и не сопровождается гнойным воспалением. В таких случаях консервативное и хирургическое лечение могут быть неэффективными, но клиническое состояние не представляет угрозы для глаза.

Эффективность консервативного и хирургического лечения зависит от многих факторов, индивидуальных анатомо-физиологических особенностей, активности присоединившейся инфекции, сопутствующих заболеваний.

Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1.

Название на русском языке: Шкала оценки эпифоры по Мунку

Оригинальное название (если есть): The Munk score for grading of epiphora

Источники: [3,84-90]

Тип (подчеркнуть):

Тип: шкала оценки, индекс, вопросник

Назначение: оценка выраженности слезотечения (эпифоры)

Оценочный инструмент, содержание:

Шкала Munk предполагает градацию степени слезотечения в баллах:

- 0 баллов — слезотечения нет;
- 1 балл — редкое слезотечение, требующее вытирания слезы менее 2 раз в день;
- 2 балла — слезотечение, требующее вытирания слезы 2–4 раза в день;
- 3 балла — слезотечение, требующее вытирания слезы 5–10 раз в день;
- 4 балла — слезотечение, требующее вытирания слезы 10 раз в день, или постоянное слезотечение.

Пояснения: Значения данной шкалы могут быть использованы для субъективной оценки проведенного лечения у пациентов с эпифорой.

Пронумеровано, прошнуровано,

скреплено печатью 40 (сорок) листов

Президент ООО «АВО», академик РАН

В.В. Нероев

Клинические рекомендации

Гидроцеле

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N43.0, N43.1, N43.2, N43.3

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- Российское общество урологов

Утверждаю
Председатель Российского общества урологов, академик РАН, д.м.н., профессор

Глыбочко П.В._____

Одобрены
Научно-практическим советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Оглавление

Оглавление 2

Список сокращений 3

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) 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 7

2.1 Жалобы и анамнез 7

2.2 Физикальное обследование 8

2.3 Лабораторные диагностические исследования 8

2.4 Инструментальные диагностические исследования 9

2.5 Иные диагностические исследования 9

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 10

3.1 «Консервативное лечение» 10

3.2 Хирургическое лечение: 10

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 12

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния) 12

Критерии оценки качества медицинской помощи 12

Список литературы.....14

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....17

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 17

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....19

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 19

Приложение В. Информация для пациента 19

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....20

Список сокращений

УЗИ- ультразвуковое исследование

КАК- общий (клинический) анализ крови

ОАМ - общий (клинический) анализ мочи

ПЦР- полимеразная цепная реакция

УГТ – урогенитальный тракт

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

МРТ – магнитно-резонансная томография

АТХ (АТС) — анатомо-терапевтико-химическая классификация лекарственных средств

УДД — уровень достоверности доказательств

УУР — уровень убедительности рекомендации

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

Термины и определения

Гидроцеле - это безболезненный отёк мошонки из-за скопления серозной жидкости между собственными оболочками яичка, при котором оно увеличивается в размерах.

Гематоцеле - скопление крови в межоболочечном пространстве

Пиоцеле (инфицированное гидроцеле) состояние, возникающее на фоне воспаления яичка или придатка яичка.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

N43.0, N43.1 – Водянка оболочек яичка — безболезненный отёк мошонки из-за скопление серозной жидкости между собственными оболочками яичка, при котором оно увеличивается в размерах. Обычное явление у новорожденных, также встречается у 1 % мужчин.

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

Приобретённая водянка возникает при остром или хроническом воспалении яичка, при травме яичка, при сердечно-сосудистой недостаточности, при новообразовании органов мошонки. Оперативные вмешательства на половых органах также могут привести к гидроцеле. Это так называемая реактивная «симптоматическая» водянка, которая проходит по мере лечения основного заболевания. Следует отметить, что внутренняя поверхность оболочки выстлана мезотелием (однослойным плоским эпителием). Вследствие травмы, местных воспалительных процессов, обменно-дегенеративных нарушений и других причин секреция жидкости мезотелием начинает преобладать над обратным всасыванием. Именно это и приводит к накоплению транссудата между листками собственной оболочки яичка

Водянка оболочек яичка развивается без болей и без каких-либо расстройств. Накопление жидкости протекает медленно и незаметно, иногда скачкообразно. Увеличение мошонки может быть небольшим, но иногда оно достигает размеров «гусиного» яйца и в редких случаях головы младенца.

При водянке оболочек яичка очень больших размеров возникают затруднения при мочеиспускании и половом акте. При диафаноскопии отмечается просвечивание всего образования. Симптом просвечивания бывает отрицательным только в тех случаях, если оболочки яичка резко утолщены, имеются **гематоцеле** или **пиоцеле** (кровь или гной в оболочках яичка), либо опухоль яичка. Гематоцеле — кровоизлияние в полость водянки оболочек яичка, которое может возникнуть в результате травмы, при геморрагических диатезах, после неудачной пункции гидроцеле. «Гнойная» или инфицированная водянка яичка возникает чаще при орхитах и эпидидимитах инфекционного генеза и\или при абсцессе яичка или придатка яичка.

Врожденная форма. В норме закладка яичка происходит в забрюшинной области, затем сформированное яичко мигрирует в мошонку под воздействием мужских гормонов с участием «гунтерова» тяжа в окружении влагалищного отростка брюшины. Просвет этого отростка к моменту рождения ребёнка должен полностью закрыться. В том случае, когда происходит нарушение процессов облитерации (закрытия), возникают сообщающаяся водянка яичка или паховая грыжа в зависимости от диаметра отростка.

При этом жидкость из брюшной полости по протоку свободно попадает в оболочки яичка. Иногда происходит только частичное закрытие вагинального отростка. В этом случае влагалищный отросток брюшины облитерируется на разных уровнях пахового канала и яичка. Это приводит к таким заболеваниям, как изолированная водянка яичка (киста яичка), изолированная водянка семенного канатика (киста семенного канатика) и изолированная водянка семенного канатика и яичка (киста семенного канатика и яичка).

Влагалищная оболочка яичка вырабатывает жидкость, которая служит как бы смазкой для яичка и способствует его свободному перемещению внутри мошонки. В норме поддерживается баланс между выработкой этой жидкости и её обратным всасыванием.

С нарушением этого механизма связана так называемая физиологическая водянка. Она встречается примерно у 10% новорождённых и больше чем в половине случаев исчезает самостоятельно к концу первого года жизни ребёнка. Причина её развития заключается в несовершенстве лимфатического аппарата паховой области у новорождённых и грудных детей, что ведет к замедленному обратному всасыванию

(абсорбции) образующейся серозной жидкости между оболочками яичка. По мере роста ребёнка возможны завершение облитерации вагинального отростка и увеличение абсорбционных свойств его оболочек, что у значительной части детей приводит к самостоятельному излечению водянки.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гидроцеле наблюдают у некоторых млекопитающих, в том числе и у человека. Чаще всего это односторонний процесс, но бывает и с обеих сторон в 7–10% случаев. Гидроцеле фиксируют как у молодых мужчин репродуктивного возраста (от 1,5 до 3,9%), так и у пожилых и мужчин старческого возраста. В последнем случае наиболее вероятной причиной гидроцеле является декомпенсация сердечной деятельности, при которой повышается экссудация жидкости и значительно снижается ее адсорбция вследствие стаза крови в микроциркуляторном русле оболочек яичка, что обусловливает накопление жидкости между листками собственной оболочки яичка.

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

N43.0 Гидроцеле

Вкл.: гидроцеле семенного канатика, яичка или влагалищной оболочки

Кроме: врожденное гидроцеле (P83.5)

N43.0 Ограниченное (осумкованное) гидроцеле

N43.1 Инфицированное гидроцеле

При необходимости используйте дополнительный код (B95-B98) для идентификации инфекционного агента.

N43.2 Другое гидроцеле

N43.3 Гидроцеле неуточненное

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

У взрослых заболевание чаще приобретённое.

Водянку оболочек яичка следует классифицировать по генезу или по остроте заболевания.

По генезу: врождённая и приобретённая

Врождённая форма может быть сообщающаяся, несообщающаяся.

Приобретённая форма: первичная (идиопатическая) или вторичная (симптоматическая).

По характеру заболевания:

- острая или хроническая форма.

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

Обычно клинические проявления носят типичный характер. Отмечается увеличение одной из половин мошонки (со стороны поражения). Гидроцеле имеет гладкую поверхность и плотно-эластическую консистенцию, безболезненно при пальпации, определяется флюктуация. Кожа мошонки свободно берется в складку. Яичко обычно пальпаторно не определяется, и только при небольшой\ненапряженной водянке оно может определяться у нижнего края увеличенной части мошонки. При инфицированном гидроцеле отмечают гиперемию и отек мошонки, болевой синдром.

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, воспалительные заболевания органов мошонки, оперативные вмешательства по поводу варикоцеле)

2) физикального обследования (осмотра, пальпации)

3) лабораторных исследований (КАК, КАМ, Микроскопическое исследование уретрального отделяемого и сока простаты, Микроскопическое исследование отделяемого из уретры, Определение ДНК возбудителей инфекции, передаваемые половым путем (Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium) в отделяемом из уретры методом ПЦР

4) инструментального обследования (УЗИ органов мошонки, диафаноскопия, МРТ мошонки).

2.1 Жалобы и анамнез

Рекомендуется сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью определения тактики обследования:

- давность появления симптомов;

- изменение объема образования в течение дня;

- наличия болевого синдрома в мошонке и паховой области

- перенесенные заболевания и оперативные вмешательства на органах мошонки и паховом канале [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.2 Физикальное обследование

Рекомендуется при подозрении на гидроцеле провести осмотр и пальпацию мужских половых органов (Пальпация при патологии мужских половых органов) с оценкой их симметричности, наличия жидкости между листками влагалищной оболочки с целью определения тактики обследования [26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Лабораторные диагностические методики не имеют определенной специфичности и носят общий характер. Как правило, изменений в общем (клиническом) анализе крови и общем (клиническом) анализе мочи не регистрируется. Характерные изменения возможны в том случае, когда гидроцеле носит инфицированный характер (лейкоцитоз, повышение СОЭ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, нередко регистрируется лейкоцитурия).

Рекомендуется при признаках инфекционного процесса выполнять расширенные лабораторные исследования: КАК, ОАМ, микроскопическое исследование отделяемо, Микроскопическое исследование отделяемого из уретры с целью дифференциальной диагностики с инфекционными заболеваниями органов мошонки и определения тактики лечения [8, 9, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: В случае выявления изменений КАК, ОАМ, необходимо дообследование в виде: 1) Микроскопическое исследование отделяемого из уретры и сока простаты, Микроскопическое исследование отделяемого из уретры для верификации возможного бактериального ландшафта УГТ.

При клинических или анамнестических признаках коагулопатии необходимо перед инвазивными вмешательствами выполнение коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется выполнение ультразвукового исследования органов мошонки всем пациентам с подозрением на гидроцеле (при возможности с допплерографией) для установления диагноза и исключения сопутствующей патологии (опухоль, варикоцеле, орхоэпидидимит). [7, 27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Основным инструментальными диагностическими методами является ультразвуковое исследование органов мошонки с высоким разрешением. Эта методика позволяет с высокой точностью обнаружить скопление жидкости между оболочками яичек и неизменённое яичко, оценить объём жидкости и её структуру.

Еще один метод диагностики, который давно используется в урологической\хирургической практике и обладает высокой валидностью - это диафаноскопия — метод, основанный на просвечивании содержимого увеличенной половины мошонки. При гидроцеле жидкостное содержимое просвечивается равномерно. После перенесённого воспаления оболочек яичка или при наличии гематоцеле просвечивание может быть неравномерно. Диафаноскопия также позволяет проводить дифференциальную диагностику с грыжами (кишечник, прядь сальника), когда выявляется нарушение проходимости света через увеличенную половину мошонки.

Рекомендуется в случае диагностических затруднений, значительных объемах гидроцеле, распространении гидроцеле на забрюшинное пространство (абдомино-скротальное гидроцеле) выполнить магнитно-резонансную томографию мошонки (при необходимости с контрастированием), с целью уточнения диагноза [17, 18, 28, 29, 31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: В случае, когда УЗИ органов мошонки не помогают с достаточной достоверностью поставить диагноз, то имеет смысл провести МРТ мошонки с контрастированием. Методика МРТ позволяет с высокой точность поставить диагноз.

2.5 Иные диагностические исследования

Рекомендуется при напряженном гидроцеле, наличии болевого синдрома выполнить ультразвуковую допплерографию сосудов семенного канатика для исключения ишемии яичка [32, 33, 34].

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»

Рекомендуется при инфицированном гидроцеле проведение антибактериальной терапии с учетом вероятного спектра возбудителей и результатов лабораторных тестов **[10, 35].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Консервативное лечение гидроцеле применяется лишь в том случае, когда имеет место инфицированное гидроцеле. В этом случаем применяется антибактериальная терапия, которая подбирается согласно выявленному возбудителю исходя из его чувствительности (фторхинолоны, цефалоспорины (АТХ - J01DE Цефалоспорины 4-го поколения) [35]

3.2 Хирургическое лечение:

Рекомендуется хирургическое лечение гидроцеле при:

- ✓ нарастании объема гидроцеле за период наблюдения;
- ✓ сопутствующей паховой/пахово-мошоночной грыжи или иной не острой патологии яичка на стороне поражения;
- ✓ видимой асимметрии мошонки;
- ✓ абдомино-скротальной форме гидроцеле;
- ✓ осложненной форме гидроцеле (напряженное, инфицированное) [4, 5, 16, 19, 30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: У взрослых основным методом лечения клинически значимого гидроцеле является хирургическая коррекция (операции Винкельмана/Бергмана/Лорда/Росса) с индивидуализацией выбора методики исходя из данных обследования (объем жидкости, толщина оболочек, давность процесса).

Операция Винкельманна. При этом оперативном вмешательстве один из листков собственной оболочки яичка рассекают по передней поверхности, выворачивают

наизнанку и сшивают позади яичка. При этом накопления жидкости больше не происходит.

Операция Бергмана. Часть внутреннего листка собственной оболочки яичка удаляют, оставшуюся часть сшивают. В послеоперационном периоде назначаются антибактериальные препараты системного действия и в течение некоторого времени ношение суспензория.

Операция Лорда. При этой операции проводится рассечение оболочек яичка, высвобождение водяночной жидкости и т. н гофрирование влагалищной оболочки вокруг яичка. При этом само яичко от окружающих тканей не освобождается и в рану не вывихивается. Это позволяет снизить травматизацию прилежащих тканей и питающих сосудов яичка.

Рекомендуется пункция/аспирация под контролем УЗИ со склеротерапией у пациентов с высоким анестезиологическим риском или при отказе от операции, с информированием о более высоком риске рецидива [15, 16, 31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Пункция и аспирация межоболочечной жидкости проводиться под контролем УЗ и выполняется под местной анестезией.

Тем не менее, нет принципиальной разницы между предложенными операциями (Винкельмана, Бергмана или Лорда). Так в большинстве случаев врач-хирург\врач-уролог определяет вид пластики оболочек яичка уже во время операции. Так, например, нерационально делать операцию Винкельманна или Лорда при водянке больших размеров, когда есть избыток оболочек. Операция Лорда также не подойдет при застарелой водянке, когда оболочки становятся жёсткими и их гофрирование приведет к плохому результату с точки зрения эстетики.

Диетотерапия: Не применяется.

Обезболивание: Проводится в рамках соответствующих хирургических процедур.

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

Как правило реабилитационные мероприятия заключаются в заживлении п\о раны и наблюдением пациента на госпитальном этапе на срок нахождения пациента в стационаре. Амбулаторный этап не требует специфических методик реабилитации кроме щадящего режима в течении 10 дней после выписки из стационара. Санаторно-курортное лечение в данном случае не показано!

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

Специфическая профилактика и диспансерное наблюдение не разработаны

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации: Проведение оперативного вмешательства с целью устранения гидроцеле.

Показания для экстренной госпитализации: при развитии осложнений, болевом синдроме.

Показания к выписке пациента из стационара: Завершение оперативного вмешательства.

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

Дополнительная информация отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнен сбор анамнеза пациентам с подозрением на гидроцеле	**Да/нет**
2.	Выполнены осмотр и пальпация мужских половых органов (пальпация при патологии мужских половых органов) пациентам с подозрением на гидроцеле	**Да/нет**
3.	Выполнено ультразвуковое исследование органов мошонки пациентам с подозрением на гидроцеле	**Да/нет**
4.	Выполнено лечение антибактериальными препаратами с учетом вероятного спектра возбудителей при инфицированном гидроцеле	**Да/нет**

5.	Выполнено хирургическое лечение гидроцеле при наличии показаний (гидроцеле при: ✓ нарастании объема гидроцеле за период наблюдения; ✓ сопутствующей паховой/пахово-мошоночной грыжи или иной не острой патологии яичка на стороне поражения; ✓ видимой асимметрии мошонки; ✓ абдомино-скротальной форме гидроцеле; осложненной форме гидроцеле (напряженное, инфицированное)) и отсутствии противопоказаний	**Да/нет**

Список литературы

1. Аксельров М. А., Асланов Д. А. Водянка оболочек яичка у детей. Есть ли место малоинвазивным технологиям // Вятский медицинский вестник. 2020. № 1(65). С. 12-14.
2. Аллазов С. А., Гафаров Р. Р., Аллазов Х. С. и др. Хирургический доступ по линии веслинга // Вопросы науки и образования. 2019. № 27 (76). С. 57-65.
3. Андреев Р. Ю. Структурный морфогенез и лечение варикоцеле : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.23 / Андреев Р. Ю.; [Место защиты: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. - Москва, 2021. - 25 с.
4. Арбулиев К. М., Гамзатов А. Г., Гусниев Н. М. и др. Оперативное лечение гидроцеле // Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии в Республике Дагестан : материалы VII научно-практической конференции с международным участием. Махачкала, 2022. С. 118-120.
5. Арбулиев М. Г., Арбулиев К. М., Гусниев Н. М. и др. К вопросу выбора оперативной методики лечения гидроцеле у пациентов пожилого возраста // Уральский медицинский журнал. 2019. № 8 (176). С. 36-40.
6. Арутюнян А. А., Новикова О. Ю. Гидроцеле, как осложнение варикоцелектомии // Неделя молодежной науки - 2024 : материалы Всероссийского научного форума с международным участием, посвященного 300-летию Российской академии наук. Тюмень, 2024. С. 159-160.
7. Атаева С. Х., Ахмедов Я. А. УЗИ высокого разрешения для детской патологии мошонки // Uzbek journal of case reports. 2022. Т. 2. № 1. С. 18-22.
8. Huzaifa M, Moreno MA. Hydrocele. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32644551.b.
9. Ахмедов И. Ю., Хайитов У. Х., Ахмедова Д. Ю. Этиология, патогенез и эпидемиология уроандрологических патологий у детей (Обзор литературы) // Boffin Academy. 2023. Т. 1. № 1. С. 4-10.
10. Григорьева М. В., Саруханян О. О., Гасанова Э. Н. Острые заболевания яичка у детей // Opinion Leader. 2019. № 2(20). С. 73-79.

11. Ефремов Е. А., Шеховцов С. Ю., Бутов А. О. и др. Дефицит тестостерона как прогностический фактор при операциях на органах мошонки // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 16. С. 20-25.
12. Каримов Р. К. Новые взгляды на диспансеризацию детей с хирургической патологией яичка и семенного канатика // Биология и интегративная медицина. 2021. № 1 (48). С. 44-49.
13. Кастрикин Ю. В., Едоян Т. А. Дефицит тестостерона как прогностический фактор при операциях на органах мошонки // Эффективная фармакотерапия. 2019. № 16. С. 20-24.
14. Квятковская Т. А., Квятковский Е. А. Состояние мезотелия и стомат париетальной пластинки влагалищной оболочки яичка человека при гидроцеле // Урология. 2019. Т. 23. № 1 (88). С. 29-34.
15. Кунешов К. Р., Мусаев Д. А., Абдиев Т. Б. Эффективность и безопасность склеротерапии у пациентов с гидроцеле // Наука и здравоохранение. 2021. № 4(I). С. 68-69.
16. Кунешов К. Р., Сейдинов Ш. М., Пернебеков Е. А. Новые технологии в лечение гидроцеле у взрослых и детей // Фармация Казахстана. 2021. № 1. С. 36-39.
17. Машков А. Е., Слесарев В. В., Друзюк Е. З. Абдоминоскротальное гидроцеле у грудного ребенка // Детская хирургия. 2019. Т. 23. № 4. С. 218-219.
18. Никуленков А. В., Ракевич М. В., Насыр Р. В. и др. Абдомино-скротальное гидроцеле: операционная тактика у детей // Медицинский журнал. 2024. № 2 (88).. С. 108-113.
19. Соловьев А. Е., Бобков В. С. RU 2821124 C1 Способ лечения несообщающейся водянки яичка; Заявлено 05-11-2023. Опубликовано 16-06-2024
20. Тарасов Н. В., Цап Н. А. Операция Росса в лечении водянки оболочек яичек у детей // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей VIII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов. Екатеринбург, 2023. С. 3187-3191.
21. Усупбаев А. Ч., Кутболсун У. У. Эпидемиология кистозных заболеваний придатка яичка // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2019. № 3. С. 136-139.
22. Цыдендоржиев С. Б. Структура уролого-андрологических заболеваний у детей // Медицина завтрашнего дня : материалы XXI межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Чита, 2022. С. 132-133.

23. Чурсин В. А., Саруханян О. О., Телешов Н. В., Батунина И. В. Осложнения после хирургического лечения патологии влагалищного отростка брюшины у детей // Детская хирургия. 2019. Т. 23. № 2. С. 95-98.
24. Щедров Д. Н., Березняк И. А., Писарева М. В., Морозов Е. В. Стационар замещающие технологиив детской урологии-андрологии: наш опыт // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 10. № S. С. 202.
25. Щербинин А. В., Мальцев В. Н., Щербинин А. А., Бессонова А. Д. Андрологическая патология и репродуктивное здоровье в практике детского уролога-андролога // Медико-социальные проблемы семьи. 2023. Т. 28. № 2. С. 63-66.
26. Cimador, M., Castagnetti, M., & De Grazia, E. (2010). Management of hydrocele in adolescent patients. Naturereviews. Urology, 7(7), 379–385. https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.80
27. Patil, V., Shetty, S. M., & Das, S. (2015). Common and Uncommon Presentation of Fluid within the Scrotal Spaces. Ultrasound international open, 1(2), E34–E40. https://doi.org/10.1055/s-0035-1555919
28. Кадыров З. А., Ишонаков Х. С., Матар А. А. Возможности лучевых методов в диагностике гидроцеле //Андрология и генитальная хирургия. – 2006. – Т. 7. – №. 2. – С. 40-45.
29. Чураянц В. В., Ковалев В. А., Королева С. В. Магнитно-резонансная диагностика заболеваний органов мошонки //Медицинская визуализация. – 2006. – №. 1. – С. 90-97.
30. Gadelkareem R.A. (2018) Abdominoscrotal hydrocele: A systematic review and proposed clinical grading. African Journal of Urology. 24(2):83-92 DOI:10.1016/j.afju.2018.01.00
31. Dagur G, Gandhi J, Suh Y, Weissbart S, Sheynkin YR, Smith NL, Joshi G, Khan SA. Classifying Hydroceles of the Pelvis and Groin: An Overview of Etiology, Secondary Complications, Evaluation, and Management. Curr Urol. 2017 Apr;10(1):1-14. doi: 10.1159/000447145. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28559772; PMCID: PMC5436019.
32. Valentino M, Bertolotto M, Ruggirello M, Pavlica P, Barozzi L, Rossi C. Cystic lesions and scrotal fluid collections in adults: Ultrasound findings. J Ultrasound. 2011 Dec;14(4):208-15. doi: 10.1016/j.jus.2011.10.008. Epub 2011 Nov 4. PMID: 233 -

33. Rizvi SA, Ahmad I, Siddiqui MA, Zaheer S, Ahmad K. Role of Color Doppler Ultrasonography in Evaluation of Scrotal Swellings: Patter of disease in 120 patients with review of the literature. Urol J. 2011;8:60–5.
34. Dagur G, Gandhi J, Suh Y, Weissbart S, Sheynkin YR, Smith NL, Joshi G, Khan SA. Classifying Hydroceles of the Pelvis and Groin: An Overview of Etiology, Secondary Complications, Evaluation, and Management. Curr Urol. 2017 Apr;10(1):1-14. doi: 10.1159/000447145. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28559772; PMCID: PMC5436019.
35. Butler JM, Chambers J. An unusual complication of epididymo-orchitis: scrotal pyocele extending into the inguinal canal mimicking a strangulated inguinal hernia. J Emerg Med. 2008 Nov;35(4):379-84. doi: 10.1016/j.jemermed.2007.02.029. Epub 2007 Jul 5. PMID: 17976753

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Неймарк Александр Израилевич. Заведующий кафедрой Урологии и Андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ, Главный внештатный специалист-уролог Алтайского края и СФО, председатель регионального отделения РОУ, доктор медицинских наук, профессор

2. Яковлев Андрей Владимирович ассистент кафедры Урологии и Андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ, член РОУ, кандидат медицинских наук.

3. Харчилава Реваз Ревазович – к.м.н., директор Учебного центра врачебной практики “Praxi Medica” ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врач-уролог
- Врач-хирург
- Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты

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	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)

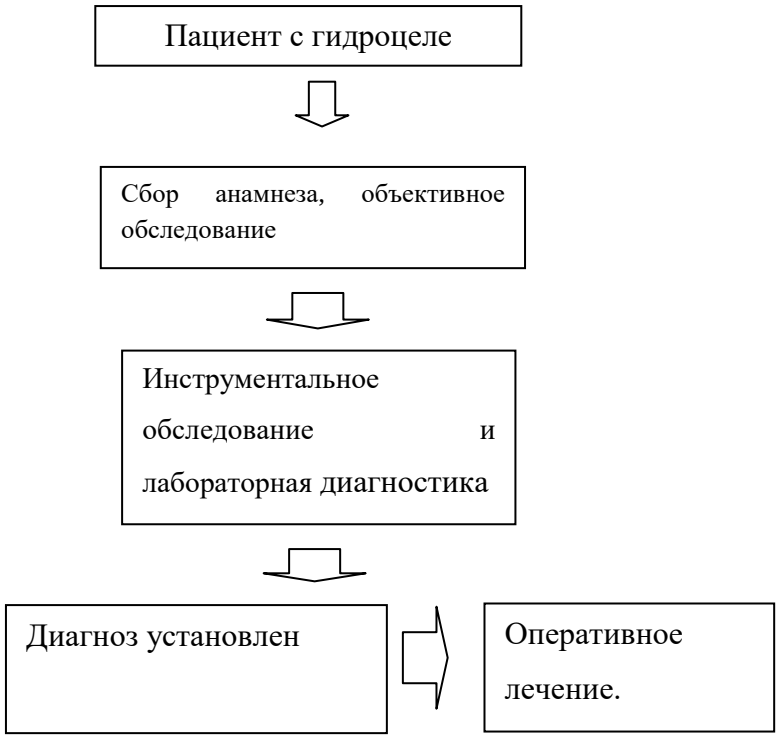
Порядок обновления клинических рекомендаций.

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

Справочные материалы отсутствуют

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Что такое гидроцеле? это скопление серозной жидкости во влагалищной полости оболочек яичка между двумя листками собственной оболочки, обусловленное дисфункцией эпителия собственной оболочки яичка. Скопление серозной жидкости происходит между листками влагалищной оболочки, которая формируется из брюшины в процессе опускания яичка. Следует отметить, что внутренняя поверхность оболочки

выстлана мезотелием (однослойным плоским эпителием). Вследствие травмы, местных воспалительных процессов, обменно-дегенеративных нарушений и других причин секреция жидкости мезотелием начинает преобладать над обратным всасыванием. Именно это и приводит к накоплению транссудата между листками собственной оболочки яичка, а удаление эпителия с нарушенной функцией является патогенетически обоснованным методом лечения данной патологии. Показаниями к операции являются само наличие водянки оболочек яичка из-за его отрицательного влияния на кровообращение, метаболизм яичка и сперматогенез. Увеличиваясь, водяночный «мешок» обусловливает боль и дискомфорт при ходьбе, создает неудобства при мочеиспускании, затрудняет сексуальные отношения, натирается одеждой, вызывает чувство физического и психоэмоционального дискомфорта. Гидроцеле остается одной из самых распространенных андрологических заболеваний, и его проблема весьма актуальна в современном мире, что обусловлено широкой распространенностью данного заболевания и отсутствием единого мнения в отношении выбора метода лечения

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Шкалы оценки и другие опросники не применяются

УТВЕРЖДАЮ

Президент Союза педиатров России
академик РАН, д.м.н., заведующая кафедрой факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет)

_____Л.С.Намазова-Баранова

УТВЕРЖДАЮ

Президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ)
академик РАН, д.м.н.,
заведующий кафедрой иммунологии МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

_____М.Р.Хаитов

Клинические рекомендации

Пищевая аллергия

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	**L27.2; K52.2; T78.1**
Возрастная группа:	Дети/ взрослые
Год утверждения:	**2025**

Разработчики клинической рекомендации:

- Союз педиатров России
- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов

Оглавление

Оглавление....1
Список сокращений....3
Термины и определения....4
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)....10
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)....11
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....15
2.1 Жалобы и анамнез....16
2.2 Физикальное обследование....16
2.3 Лабораторные диагностические исследования....16
2.4 Инструментальные диагностические исследования....19
2.5 Иные диагностические исследования....20
2.6. Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика....24
2.7 Дифференциальная диагностика.....24
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 25
3.1 Консервативное лечение....25
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....32
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики....32
6. Организация оказания медицинской помощи....34
6.1 Показания для плановой госпитализации....35
6.2 Показания для неотложной/экстренной госпитализации....35
6.3 Показания к выписке пациента из стационара....35
6.4 Вакцинация....36
7. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома....36
7.1 Исходы и прогноз....36
Критерии оценки качества медицинской помощи....37
Список литературы....39
Приложение А1. Состав рабочей группы....52
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций....57
Приложение А3. Связанные документы....60
Приложение А3.1 Примеры формулировки диагнозов....62
Приложение А3.2 Противопоказания для проведения кожных тестов....63
Приложение А3.3. Перекрестная реактивность пищевых и непищевых источников аллергенов.....64
Приложение А3.4. Продукты, богатые гистамином и гистаминолибераторы....65
Приложение А3.5 Алгоритм диагностики и ведения пациентов с ПА на 1 этапе диетотерапии.....66
Приложение А3.6. Тактика ведения детей с ПА (в том числе с АБКМ) на 2 и 3 этапе диетотерапии.....67
Приложение А3.7. Диетотерапия при ПА у детей раннего возраста, находящихся на грудном вскармливании....69

Приложение А3.8. Выбор лечебной смеси при аллергии к БКМ (при смешанном или искусственном вскармливании)....70
Приложение А3.9 Алгоритм выбора лечебной смеси для детей с различными проявлениями аллергиии к белкам коровьего молока....73
Приложение А3.10. Принципы введения прикорма детям первого года жизни с ПА....74
Приложение А3.11. Расширение рациона детям с ПА....76
Приложение А3.12. Расшифровка примечаний....79
Приложение Б. Алгоритм диагностики и ведения пациентов с ПА....80
Приложение Б1. Алгоритмы ведения детей с АБКМ и риском ее развития....81
Приложение В. Информация для пациентов....83
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях....86

Список сокращений

АБКМ	Аллергия на белок коровьего молока
Аминокислотная смесь/АКС	Смесь на основе аминокислот: сухая смесь на основе аминокислот, для детей с рождения с тяжелыми аллергическими реакциями и/или пищевой непереносимостью/ специализированный пищевой продукт детского диетического лечебного питания для детей раннего возраста, сухая смесь на основе аминокислот со среднецепочечными триглицеридами/ / специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания, гипоаллергенная сухая смесь на основе аминокислот
АД	Артериальное давление
АтД	Атопический дерматит
АР	Аллергический ринит
БА	Бронхиальная астма
БКМ	Белок коровьего молока
ВГС	Смеси на основе высокогидролизованного молочного белка (продукт детского диетического (лечебного) питания для детей раннего возраста, сухая смесь на основе глубоко гидролизованных белков молочной сыворотки специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания, смесь сухая инстантная на основе глубоко гидролизованного казеина/ специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания для детей раннего возраста, сухая смесь на основе полностью гидролизованного казеина со среднецепочечными триглицеридами/ специализированный пищевой продукт для диетического лечебного питания детей раннего возраста, смесь сухая специализированная на основе полностью гидролизованных белков молочной сыворотки со среднецепочечными триглицеридами) / сухая смесь на основе полностью гидролизованных белков молочной сыворотки/ сухая смесь на основе полностью гидролизованных белков молочной сыворотки со среднецепочными триглицеридами и нуклеотидами
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГА	Гипоаллергенный
ГЭРБ	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИФА	Иммуноферментный анализ
Кожные тесты	Накожные исследования реакции на аллергены (Скарификационные тесты или прик-тесты)
ПА	Пищевая аллергия
ПСВ	Пиковая скорость выдоха
ПНЖК	Полиненасыщенные жирные кислоты
Смеси на основе гидролизованного белка риса	Специализированный пищевой продукт детского диетического лечебного питания для детей раннего возраста, сухая смесь на основе полностью гидролизованного рисового белка со среднецепочечными триглицеридами
Соевая смесь	Продукт детского питания для детей раннего возраста, смесь сухая специализированная на основе изолята соевого белка/ продукт детского диетического (лечебного) питания для детей раннего возраста, на

	основе изолята соевого белка/ смесь для детей на основе изолята белков сои
ЧГС	Смеси на основе частично-гидролизованных белков (продукт детского питания, сухая смесь на основе частично гидролизованных белков молочной сыворотки/ продукт детского диетического (профилактического) питания для детей раннего возраста, сухая инстантная смесь на основе частично гидролизованных белков молочной сыворотки/ специализированный пищевой продукт диетического профилактического питания для детей раннего возраста, сухая смесь
Da	Дальтон – единица измерения массы пептидов или белков
EAACI	Европейская Академия аллергологии и клинической иммунологии
BAT	Клеточный тест высвобождения аларминов после воздействия аллергена на клетку
ESPGHAN	Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов
IgE	Иммуноглобулин класса Е
IgG	Иммуноглобулин класса G
sIgE	Специфический иммуноглобулин класса Е
LCT	Ген лактазы
LTP	белки-переносчики липидов (Lipid Transfer Proteins)
PR - белки	Группа экстраклеточных защитных белков растений (pathogenesis-related proteins)
Th2	Т-хелперные лимфоциты 2 типа
UHT	Ультравысокая температурная обработка

Термины и определения

Пищевые аллергены – это любые вещества, чаще всего белковой природы, стимулирующие выработку IgE или клеточный иммунный ответ.

Элиминационная диета – диета с исключением причинно-значимого аллергена.

Диагностическое введение продукта – диагностическое мероприятие, заключающееся в пробном введении малых количеств ранее исключенного из рациона питания продукта/ов для оценки клинической реакции.

Пищевая гиперчувствительность (непереносимость) – не связанные с иммунными механизмами реакции на пищевые продукты (реакции на пищевые продукты, не связанные с Т- и В-клетками, а также IgE).

Оральный аллергический синдром — проявления пищевой аллергии, обусловленные перекрестной сенсибилизацией к пыльцевым аллергенам, характеризующиеся зудом и/или легким отеком слизистой оболочки ротовой полости и гортани; при этом могут присутствовать острые симптомы аллергического ринита.

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пищевая аллергия (ПА) — это вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы (специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не IgE-опосредованные) или их сочетание - реакции смешанного типа). Использование термина «пищевая гиперчувствительность» в отношении иммунологически обусловленных реакций на пищу в настоящее время нецелесообразно [1].

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

В подавляющем большинстве случаев причинно-значимыми аллергенами при ПА являются белки пищевых продуктов, как простые, так и сложные (гликопротеины), реже – полипептиды, гаптены, которые соединяются с белками пищи. Молекулярная масса большинства пищевых аллергенов составляет 10000-70000 Da [1, 2, 5].

Способность пищевого белка выступать в роли аллергена у генетически предрасположенных индивидуумов зависит от наличия в его составе структур - «эпитопов», способных вызывать активацию Th2-иммунного ответа и выработку IgE-антител [1, 5].

Кроме того, имеет значение количество поступивших во внутреннюю среду организма антигенных молекул. Так, несостоятельность барьерной функции кожи и желудочно-кишечного тракта приводит к избыточному контакту антигенпрезентирующих (дендритных) клеток с различными антигенами, запуску каскада иммунных реакций и сенсибилизации [6]: выработке – специфических антител класса IgE и повышению количества высокоаффинных рецепторов к ним на поверхности иммунокомпетентных клеток.

Пищевые аллергены - любые вещества, чаще всего белковой природы, стимулирующие выработку IgE или клеточный иммунный ответ.

В так называемую «большую восьмерку» продуктов, наиболее часто вызывающих аллергические реакции, входят: коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя [1-4]. Пищевые аллергены могут изменять антигенные свойства в процессе кулинарной обработки продуктов. Так, денатурация белка при нагревании продукта приводит к тому, что одни продукты теряют аллергенность, а другие, напротив, становятся более аллергенными [1, 2, 5].

Белок коровьего молока (БКМ) – ведущий по клинической значимости аллерген раннего детского возраста [1, 2, 4, 5, 9]. Пик заболеваемости аллергией к БКМ приходится на первый год жизни ребенка. По результатам проведенных ранее исследований частота аллергии к БКМ в Европе составляла 2-3% среди грудных детей [6, 12, 19]; тенденции последних лет, в том числе выявленные по объему назначенных высокогидролизных и аминокислотных формул, демонстрируют признаки гипердиагностики аллергии к БКМ у младенцев [7, 12, 132, 142]. При этом, подтверждённая оральной провокацией аллергия к БКМ, зафиксирована в

европейских и других исследованиях лишь у 1% младенцев, тогда как различные транзиторные состояния, возникающие в младенчестве, избыточно трактуются как аллергия у 15-20% детей [7, 132]. Общая частота случаев аллергии к БКМ, подтвержденных оральной провокацией, у детей до 2-х лет составила 0,54%, при этом распространенность колебалась от 0% до 1,3% в различных странах [7, 142]. Показано, что у 50% детей с АБКМ развилась толерантность в течение 1 года [7].

По обобщенным данным к 4, 8, 12 и 16 годам у 19%, 42%, 64% и 79% детей, соответственно, развивается толерантность к БКМ; при не-IgE-форме аллергии – раньше [4, 8].

Практически любой белковый компонент молока животных способен вызвать сенсибилизацию, но наиболее часто это: *β-лактоглобулин (Bos d 5), α-лактальбумин (Bos d 4), бычий сывороточный альбумин (Bos d 6)* и *γ-глобулин,* а также *α-* и *β-казеины (Bos d 8)* [1, 2, 4]. В среднем, до 70% детей с аллергией к белкам коровьего молока имеют толерантность к кипяченому молоку [72]. α-лактальбумин, β-лактоглобулин и бычий сывороточный альбумин – это термолабильные белки, поэтому наличие сенсибилизации к ним является предиктором реакции на термически необработанное молоко [19, 131]. В отличие от вышеуказанных белков, казеин является термостабильным. Наличие такой сенсибилизации может свидетельствовать о непереносимости молока в любой форме [20, 72, 131]. Кроме того, бычий сывороточный альбумин - основной аллерген говядины, который может вызывать перекрестные реакции у 13-20% детей с аллергией к БКМ при употреблении мяса в сыром и плохо приготовленном виде, длительная термическая обработка - предотвращает развитие подобных реакций [102, 131]. Аллергенными свойствами обладает и молоко других млекопитающих, в том числе козье. При этом козье молоко может как выступать перекрестным аллергеном у больных с АБКМ с частотой - более 85%, так и являться самостоятельным аллергеном, вызывая тяжелые реакции у пациентов, толерантных к коровьему молоку. Большое значение в патогенезе аллергии к белкам коровьего молока (БКМ) у детей раннего возраста имеет использование адаптированной молочной смеси в первые часы и недели жизни ребенка, приводящее к чрезмерному поступлению чужеродного белка, что на фоне незрелости кишечного барьера и иммунного ответа приводит к ранней сенсибилизации к БКМ [10, 104]. Однако и у детей на грудном вскармливании может развиться клинически значимая АБКМ за счет транскутанной сенсибилизации или проникновения пищевых белков в грудное молоко (в редких случаях) [12, 138].

В **курином яйце** определяется 13 белковых аллергенов, среди которых наиболее значимыми являются *овомукоид (Gal d 1) – термостабильный белок, овальбумин (Gal d 2), кональбумин/овотрансферрин (Gal d 3), лизоцим (Gal d 4), овоглобулин*, а также *ливетин (Gal d*

5) желтка - *термолабильные белки*. Термолабильность некоторых из них определяет тот факт, что около 60-70% пациентов с аллергией к куриному яйцу способны переносить небольшие количества яичных белков в интенсивно термически обработанных продуктах [73]. Тем не менее, высокий уровень сенсибилизации к овомукоиду является предиктором непереносимости куриного яйца независимо от формы приготовления [10, 74].

По данным двух больших популяционных исследований проявления аллергии на яйца купировались у 45–47% детей - к 2 годам, у 66% - к 4 годам и у 71% детей - к возрасту 6 лет [80, 81].

Соя. Нередко причиной возникновения аллергических реакций может явиться соя или продукты, в состав которых входит соевый белок. Она является, так называемым, скрытым аллергеном, так как часто используется в пищевых продуктах в качестве текстуратора, эмульгатора и белковой добавки. В педиатрической практике сенсибилизация к сое встречается примерно в 0,4% случаев и около 70% пациентов с возрастом вырабатывают толерантность [78, 79].

Наиболее выраженной аллергенной активностью обладают: *глицинин – 11S глобулин (Gly m 6), 7S глобулин (Gly m 5)* и *конглицин (β* и *γ-фракции*), особенно его *β-фракция, 2S альбумин (Gly m 8)*. Выявление специфических IgE к Gly m5 и/или Gly m6, Gly m 8 может быть связано с системными реакциями [25]. Наличие антител к Gly m4 (группа PR-10) может проявляться в виде орального аллергического синдрома, но в случае сопутствующей сенсибилизации к березе, употребление необработанной сои у таких пациентов может спровоцировать развитие тяжелых реакций и анафилаксии [131]. Изолированная сенсибилизация к профилину или гликопротеинам сои сопровождается легкими симптомами орального аллергического синдрома или отсутствием клинических проявлений и указывает на толерантность к термически обработанной сое [24-27].

Арахис, также как горох, бобы и соя, относится к семейству бобовых. Белки арахиса содержат широкий спектр аллергенов: *вицилин, профилин, конглютин, глицинин* и др. Арахис широко применяется в пищевой промышленности и часто становится так называемым скрытым аллергеном. Сенсибилизация к эпитопам арахиса Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6/7 связана с тяжелыми реакциями на данный продукт [131]. После обжаривания и варки его аллергенные свойства усиливаются. Аллергия на арахис широко распространена, характеризуется тяжелыми реакциями, в том числе анафилаксией; лишь у 20% детей с сенсибилизацией, появившейся в первые 2 года жизни, в дальнейшем развивается толерантность [2].

Установлено, что до 50% анафилактических реакций у детей и подростков в Европе и Америке ассоциировано с сенсибилизацией к арахису и орехам [102].

В группу **орехов** входят грецкие орехи, орех-пекан, фисташки, кешью, бразильские орехи, орехи букового дерева, каштаны, фундук, миндаль, орех макадамия и др. Проявления IgE-опосредованной аллергии на орехи могут характеризоваться как тяжелыми симптомами с первичной сенсибилизацией к данным продуктам, так и оральным аллергическим синдромом, возникающим у пациентов с сезонным аллергическим ринитом [75]. При развитии перекрестной аллергии на орехи симптомы обычно легкие и локализуются в ротоглотке (иногда совместно с острым аллергическим ринитом), а специфические IgE вырабатываются против термолабильных белков, гомологов PR-10, содержащихся в пыльце. Анафилаксия при наличии изолированной сенсибилизации к группе белков PR-10 может возникнуть, но встречается редко [75]. В орехах – кешью, фундуке, грецких орехах, миндале и др. содержатся *запасные белки 7S* и *11S глобулины и 2S альбумин*, обладающие выраженными аллергенными свойствами и приводящие к перекрестной реакции между разными видами орехов. Важными белками фундука и кешью являются Cor a 14 и Ana o 3 соответственно, сенсибилизация к которым с высокой вероятностью связана с развитием ПА на них [3, 131]. До 75% детей с аллергией на орехи имеют одновременную сенсибилизацию к различным их видам, которая часто формируется уже в детском возрасте [76].

Белки злаков. Достаточно часто отмечаются аллергические реакции на злаковые продукты, в первую очередь на *глиадин* пшеницы, *глютен* ржи, ячменя и овса, реже – белки кукурузы, риса, гречихи. Сенсибилизация к злакам обычно развивается не ранее второго полугодия жизни на фоне введения прикорма. Чувствительность к *ω-5-глиадину (Tri a 19)* свидетельствует о высоком риске развития немедленных реакций у детей, а также тяжелых системных реакций, вызванных физическими нагрузками у подростков и взрослых. Для изолированной сенсибилизации к профилину или гликопротеинам пшеницы обычно характерны проявления орального аллергического синдрома или отсутствие клинических симптомов, а также развитие толерантности к термически обработанной пшенице**.** К 4 годам более чем у 50% детей развивается толерантность к глиадину [28-30].

Рыба и морепродукты. Наиболее аллергенными свойствами обладает *саркоплазматический белок* из группы *парвальбуминов*, отличающийся выраженной термостабильностью и практически не разрушающийся при кулинарной обработке. Так, термостабильный белок саркоплазмы - *М-протеин трески*, при кипячении переходит в паровой дистиллят, имеет специфический запах и становится ингаляционным аллергеном для сенсибилизированных лиц. *Парвальбумины* различных видов рыб часто имеют гомологичную структуру, что объясняет широкий спектр перекрестной сенсибилизации на различные виды рыбы у большинства больных. Тем не менее, его структура может варьировать. Это объясняет существование случаев моносенсибилизации к определенным семействам рыб. В настоящее

время наиболее аллергенными считаются такие виды, как треска, лосось, минтай и сельдь [77]. Аллергены рыбы и морепродуктов способны вызывать тяжелые системные реакции при попадании даже их крайне малого количества в организм, в том числе при вдыхании паров (ингаляционное воздействие аллергена) во время кулинарной обработки рыбы. Аллергия на рыбу с возрастом редко имеет тенденцию к уменьшению, зачастую сохраняясь у подростков и взрослых. Однако, по последним данным у 45% детей аллергия на рыбу проходит к подростковому возрасту [3].

К **морепродуктам,** обладающим выраженными аллергенными свойствами, относятся ракообразные (креветки, крабы, раки, лобстеры) и моллюски (мидии, гребешки, устрицы, кальмар, осьминог и др.). Аллергия на морепродукты может быть тяжелой, вплоть до анафилаксии; как правило, наблюдается всю жизнь или может впервые возникнуть во взрослом возрасте [138]. Это связано с тем, что абсолютное большинство белков являются термостабильными. Некоторые белки, например, тропомиозин креветки (Pen m 1), имеют перекрестную реактивность с аллергенами клещей домашней пыли [77, 131].

Возрастные особенности пищевой сенсибилизации

Установлено, что с возрастом частота аллергии к различным продуктам меняется. Возможно развитие толерантности к таким продуктам, как коровье молоко, куриное яйцо, пшеница и другие злаковые. При этом, пищевая аллергия может дебютировать как у подростков, так и во взрослом возрасте [138], что может быть обусловлено длительным исключением какого-либо продукта из рациона и утратой толерантности к нему; аллергией на красное мясо, возникшей после укуса клеща («синдром альфа-gal», связанный с сенсибилизацией к молекуле галактозы-альфа-1,3-галактозы (gal), которая экспрессируется в большинстве тканей млекопитающих); профессиональной деятельностью или другими, неустановленными причинами [59, 60].

Перекрестные аллергические реакции. Важное практическое значение имеют перекрестные аллергические реакции на различные пищевые продукты, а также иные аллергены (в основном – пыльцевые и эпидермальные), которые обусловлены наличием сходных по структуре белков в их составе (Приложение А3.3).

Реакции неспецифической гиперчувствительности на пищевые продукты и компоненты

Некоторые дети могут быть чувствительны к продуктам, содержащим гистамин или усиливающим его высвобождение из тучных клеток. В патогенезе таких реакций лежит неспецифическое высвобождение медиаторов (в основном гистамина) из клеток-мишеней. Наиболее часто подобные реакции развиваются после употребления продуктов, богатых гистамином, тирамином, гистаминолибераторами; проявления обычно «дозозависимые» и не

тяжелые (см. Приложение А3.4). Полное исключение продукта в данным случае требуется крайне редко, обычно достаточно подобрать его переносимое количество.

Реакции на пищевые добавки и другие химические вещества, содержащиеся в продуктах. Распространенность реакций на пищевые добавки в целом в популяции составляет 0,01-0,2%, в то время как у пациентов с атопией – от 2 до 7%. Анафилактические реакции могут развиваться в ответ на употребление продуктов, содержащих **добавки натурального происхождения**, которые получают из растений, насекомых или животных: аннато (E160b), кармин (E120), шафран, эритритол (ERT), гуаровую камедь (E412), каррагинан, желатин, пектин (IIB) [22]. **Сульфиты** и их производные, **салицилаты**, **бензойная кислота** (Е 210) и ее производные (Е 211– Е 219), а также **тартразин** (E102) являются добавками, наиболее часто вызывающими **обострение бронхиальной астмы** [22]. Чувствительность к сульфитам среди пациентов с бронхиальной астмой встречается в 5%. Чувствительностью **к салицилатам, в том числе, содержащимся в пищевых продуктах,** обладает около 2,5% взрослого населения Европейских стран. В целом, она выше у пациентов с сопутствующей непереносимостью ацетилсалициловой кислоты [22, 31].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Сведения о частоте ПА значительно варьируют [3, 12]. Проявления пищевой аллергии встречаются в среднем у 3-10% детей и до 10% взрослых [3]. Безусловно, проблема особенно актуальна в младенческом и раннем детском возрасте [1, 5]: так в младенчестве по австралийским данным частота ПА доходит до 10% [3]. Среди детей, страдающих атопическим дерматитом (АтД), частота ПА достигает 30-40% [1, 2, 4, 9, 23]. Симптомы ПА в анамнезе отмечаются у 17,3% детей [2]. Согласно недавнему систематическому обзору, распространенность любой ПА в течение жизни, диагностированной врачом, составила 9,3% для детей и 5,0% для взрослых, соответственно [133].

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

L27.2 - Дерматит, вызванный съеденной пищей;

K52.2 - Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит;

T78.1 – Другие проявления патологической реакции на пищу.

Комментарии: примеры формулировок диагнозов приведены в *Приложении А3.1*. Особенности кодирования пищевой анафилаксии см. в клинических рекомендациях «Анафилактический шок». Особенности кодирования атопического дерматита,

сопровождающегося пищевой аллергией, см. в клинических рекомендациях «атопический дерматит».

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Современная классификация проявлений ПА основана на клинико-иммунологическом принципе.

IgE-опосредованные реакции (синдромы):

- Оральный аллергический синдром (перекрестная пищевая аллергия, обусловленная сенсибилизацией к пыльцевым аллергенам)
- Крапивница/ангиоотек (острая)
- Риноконъюнктивит/бронхиальная обструкция/ стридор в результате отека гортани (в том числе обострения у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом)
- Гастроинтестинальные нарушения (тошнота, рвота, боли в животе и диарея)
- Анафилаксия - тяжелая жизнеугрожающая реакция, в отдельных случаях индуцируется кофакторами, такими как физическая нагрузка, стресс и др.

Смешанные - IgE- и не-IgE-опосредованные реакции:

- Обострения атопического дерматита в привычных местах высыпаний
- Эозинофильная гастроинтестинальная патология (включая эозинофильный эзофагит)
- Обострения БА

Не-IgE-опосредованные проявления (в том числе клеточные реакции):

- Индуцированный пищей энтероколит, проктит, проктоколит
- Индуцированная пищей энтеропатия
- Контактный дерматит
- Синдром Гейнера

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

Клинические проявления ПА и возраст манифестации варьируют в зависимости от патогенеза реакции.

I. IgE-опосредованные реакции (возникают от нескольких минут до 2-х часов после употребления продукта, содержащего причинно-значимый аллерген [2, 3, 14]):

- **Оральный аллергический синдром** (обусловлен сенсибилизацией к пыльцевым аллергенам) – характерен зуд, легкий отек губ и/или полости рта; может сопровождаться

острыми назальными симптомами (ринорея, заложенность), зудом в ушах. Проявления возникают при наличии сезонного аллергического ринита (чаще всего после дебюта респираторных симптомов). Возможно как персистирование, так и зависимость от сезона.

- **Острая крапивница** - зудящие уртикарные элементы, сохраняющиеся на коже в течение не более 24 часов. Симптомы купируются в течение 1-2 суток после прекращения употребления аллергена.
- **Ангиоотек** - аллергический ангиоотек возникает чаще всего в области мягких тканей головы, кожа над ним обычного цвета либо слегка гиперемирована. Могут быть умеренно болезненными и теплыми на ощупь, некоторые пациенты ощущают жжение. Ангионевротический отек разрешается в течение 24-48 часов, не оставляя остаточных следов на коже, за исключением случаев травмы, вызванной растиранием или расчесыванием. Данные симптомы возникают при приеме причинно-значимого продукта внутрь или при его контакте с кожей или слизистыми оболочками.
- **Риноконъюнктивит –** ринорея, зуд носа, заложенность носа, возникающие в момент употребления продукта или через несколько минут после. Персистирующие симптомы аллергического ринита не являются проявлением ПА.
- **Бронхоспазм/бронхиальная обструкция/стридор –** затрудненное свистящее дыхание, кашель, затрудненное прерывистое дыхание, осиплость голоса – являются редкими изолированными проявлениями ПА, возможны при вдыхании аэрозоля аллергена, в основном возникают в рамках анафилаксии, редко как отдельный симптом. У детей раннего возраста встречается чаще, чем у взрослых.
- **Нарушения пищеварения** - тошнота, рвота, боли в животе, колики, диарея, редко – запор с мягким стулом. Симптомы неспецифичные, у детей необходимо дифференцировать с функциональными нарушениями пищеварения.
- **Анафилаксия** - быстро прогрессирующая мультисистемная жизнеугрожающая реакция. Критерии анафилаксии [92, 136]:

1) Острое начало болезни (от нескольких минут до нескольких часов) **с поражением кожи/ и или слизистых оболочек** (например, генерализованная крапивница, в том числе с ангиоотеком, зуд или гиперемия, отек губ, языка, небного язычка) **и, по крайней мере, один из следующих признаков**:

а. Респираторные нарушения (например, одышка, бронхоспазм, стридор, снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) и гипоксемия)

б. Снижение артериального давления (АД) или сопутствующие симптомы дисфункции органов-мишеней (например, гипотония [коллапс], обморок, недержание мочи)

2) Два или более из следующих признаков, которые возникают быстро после контакта с вероятным аллергеном для данного пациента (от нескольких минут до нескольких часов):

а. Поражение кожи и слизистых оболочек (например, генерализованная крапивница, покраснение кожи, отек губ, языка или язычка).

б. Респираторные нарушения (например, одышка, бронхоспазм, стридор, снижение ПСВ, гипоксемия)

в. Снижение АД или сопутствующие симптомы (например, гипотония [коллапс], обморок, недержание мочи)

д. Стойкие желудочно-кишечные симптомы (например, спастическая боль в животе, рвота)

3) Снижение АД после воздействия известного для этого пациента аллергена (от минут до нескольких часов):

а. Младенцы и дети: низкое систолическое АД[1] (в зависимости от возраста) или снижение систолического АД >30%;

б. Взрослые: систолическое АД <90 мм рт. ст. или снижение >30% от исходного уровня данного человека.

- **Анафилаксия при пищевой аллергии, индуцированная физической нагрузкой** – отмечается преимущественно у подростков и взрослых; пища провоцирует анафилаксию только в случае последующей физической нагрузки (отсроченные реакции от 30 мин до 4 часов).

II. Смешанные - IgE- и не-IgE-опосредованные реакции (возникают от нескольких минут до нескольких суток после употребления причинного продукта, в том числе отсроченные реакции) [2]:

- **Обострение атопического дерматита** – покраснение в привычных местах с типичными эритематозно-сквамозными высыпаниями на коже, сопровождающимися зудом и сухостью кожи, имеющие возрастные особенности локализации. Ассоциируется с пищевой аллергией у 30-40% детей со среднетяжелым и тяжелым АтД, у детей младшего возраста – значительно чаще [2].
- **Эозинофильная гастроинтестинальная патология** - симптоматика зависит от уровня ЖКТ, вовлеченного в процесс и степени эозинофильного воспаления.

[1] Низкое систолическое артериальное давление у детей от 1 месяца до 1 года определяется как <70 мм рт.ст., от 1 до 10 лет - менее (70 мм рт.ст. + [2 × возраст]) и от 11 до 17 лет - <90 мм рт.ст.

III. Не-IgE-опосредованные проявления, опосредованные клеточными реакциями (отсроченные реакции, возникающие от 1 часа до нескольких суток после употребления причинно-значимого продукта) [2]:

- **Синдром энтероколита, индуцированный пищевыми белками**. Дебют заболевания обычно происходит в возрасте до 1 года. Острые проявления характеризуются продолжительной рвотой, которая начинается примерно через 1–4 часа после приема причинного продукта (чаще всего это коровье молоко, яйцо, соя, пшеница, рис, овес, бобовые) в отсутствие классических IgE-опосредованных аллергических кожных или респираторных симптомов [100]; может сопровождаться бледностью, гипотензией, признаками обезвоживания, сонливостью [100]. Возможна диарея в течение 24 часов после употребления продукта. Острое течение энтероколита, индуцированный пищевыми белками, может имитировать инфекционный гастроэнтерит, инвагинацию кишечника, сепсис, метаболический криз или даже некротизирующий энтероколит. Отсроченное начало и отсутствие кожных и респираторных симптомов указывают на системную реакцию, отличную от анафилаксии. В тяжелых случаях может прогрессировать до гипотермии, метгемоглобинемии, ацидемии и гипотензии, имитирующей сепсис. Иногда симптомы имеют хронический характер: частые эпизоды рвоты, диареи, отставание в росте и весе, вялость [100]. Данная форма пищевой аллергии встречается редко, преимущественно у младенцев и детей раннего возраста, симптомы могут быть тяжелыми, требуют оказания неотложной помощи ребенку. Однако, обычно данное состояние разрешается к 5-7 годам или раньше.
- **Индуцированная пищей энтеропатия** – хроническая диарея и мальабсорбция со стеатореей, сопровождающиеся потерей веса и задержкой развития.
- **Индуцированный пищей проктит, проктоколит** – характеризуется наличием крови в стуле без выраженного нарушения общего самочувствия ребенка. Самая частая причина данного состояния – аллергия на белок коровьего молока, яйца, реже – на сою и злаки [139-141]. Преимущественно встречается у младенцев и обычно разрешается к 1-2 годам.
- **Контактный дерматит** возникает при длительном прямом контакте кожи с пищевыми продуктами, в основном в результате профессиональной деятельности.
- **Синдром Гейнера -** редкая реакция гиперчувствительности на белки коровьего молока, возникающая у младенцев или детей раннего возраста. Это заболевание характеризуется задержкой развития, желудочно-кишечными симптомами (рвота, диарея), респираторными симптомами (кашель, одышка, хрипы) в результате поражения легких циркулирующими иммунными комплексами, кульминацией чего может являться гемосидероз легких.

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

Общепризнанным критерием установления диагноза IgE - опосредованной пищевой аллергии является наличие специфических IgE антител к определенным пищевым аллергеном в сочетании с различными аллергическими проявлениями под воздействием этого аллергена [146, 147, 148]. «Золотым» стандартом диагностики является пищевой провокационный тест [146].

Однако ***следует помнить, что при наличии клинических реакций отсутствие специфических IgE не исключает аллергии на пищевой белок***

Критерии смешанных - IgE- и не-IgE-опосредованные реакций, не-IgE-опосредованные проявления (в том числе клеточные реакции) описываются в соответствующих клинических рекомендациях.

! Важно установление связи воздействия причинного фактора, типа клинических проявлений и времени их возникновения.

Аллергообследование пациента с подозрением на наличие ПА включает тщательный сбор анамнеза, уточнение особенностей питания, имеющие основополагающее значение для диагностики пищевой аллергии [1, 2, 3, 15], так как могут помочь установить диагноз, предположить механизм - IgE- или не-IgE-обусловленный, определить потенциальные пищевые триггеры.

Прогностическая ценность анамнеза в отношении немедленных симптомов ПА как отдельно, так и в сочетании с накожными исследованиями реакции на аллергены или определением IgE специфических антител к пищевым аллергенам в крови, достигает 100% [2, 3] (См. Приложение Б).

Диагностические вмешательства в зависимости от клинической ситуации могут включать исследование уровня специфических антител класса IgE (исследование уровня общего иммуноглобулина Е в крови) или накожное исследование реакции на аллергены, диагностическую элиминационную диету и пробное введение подозреваемого продукта (при условии ведения пищевого дневника), а также возможно проведение теста активации базофилов (исследование активации базофилов аллергенами методом проточной цитофлуориметрии) (при доступности данного метода).

По показаниям могут быть назначены иные методы обследования при проведении дифференциально-диагностического поиска. Физикальный осмотр и наличие сопутствующих аллергических заболеваний, выявление факторов риска и отягощенной наследственности,

также помогут в постановке диагноза.

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб следует оценить:

- *Связь симптомов с причинно-значимым аллергеном;*
- *Характер реакции и время возникновения (немедленного или замедленного типа);*
- *Клинические симптомы и их тяжесть;*
- *Воспроизводимость реакции;*
- *Наличие сопутствующих факторов;*
- *Эффективность проводимой терапии;*
- *Семейный анамнез;*
- *Наличие сопутствующей патологии, включая аллергические заболевания*

2.2 Физикальное обследование

Следует провести стандартный клинический осмотр, обратить особое внимание на рост и массу тела, оценить состояние кожных покровов, наличие признаков атопии, других аллергических заболеваний.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется селективное проведение исследования уровня специфических антител класса IgE (sIgE) (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови) пациентам с подозрением на IgE-опосредованную ПА с целью определения причинно-значимой сенсибилизации [1, 2, 3, 4, 15, 16, 38–40].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий. *Выбор метода аллергологического обследования определяется доступностью и оснащенностью аллергологического кабинета и наличием/отсутствием противопоказаний к проведению накожных исследований реакции на аллергены (см. подраздел 2.4).*

Определение IgE специфических антител к пищевым аллергенам в крови (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови) *является методом диагностики IgE-опосредованной ПА.*

Среди преимуществ лабораторной диагностики необходимо отметить отсутствие противопоказаний к проведению диагностического исследования, возрастных ограничений и какого-либо риска развития тяжелых системных аллергических реакций, возможность

одномоментного определения специфических IgE к большому числу аллергенов (мультиплексные исследования с помощью аллергочипа).

Определение IgE специфических антител к пищевым аллергенам в крови *(sIgE) показано пациентам в следующих случаях:*

- *имеются противопоказания к постановке накожных исследований реакции на аллергены, а выявить аллерген по данным анамнеза не удается;*
- *пациентам с распространенными заболеваниями кожи (атопический дерматит, рецидивирующая крапивница), а также при выраженном дермографизме;*
- *в случаях невозможности отмены препаратов, прием которых влияет на результаты кожного тестирования.*
- *ребенку раннего возраста.*

В клинической практике в настоящее время применяются следующие методы:

- колориметрический метод;

- флуориметрический метод с использованием целлюлозной губки в качестве твердо-фазовой матрицы;

- хемилюминесцентный метод, использующий биотинилированные аллергены и твердую фазу с частицами авидина;

- иммунофлюоресценция на твердой фазе (например, с использованием анализатора автоматического иммунохемилюминесцентного для in vitro диагностики аллергических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний/ Анализатор иммунофлуоресцентный ИВД, лабораторный, которая обладает высокой чувствительностью к выявлению специфических IgE в сверхнизких концентрациях и, согласно независимым исследованиям, является наиболее точной и стабильной.

Граница обнаружения sIgE является более низкой по сравнению с границей обнаружения молекул общего Ig E. В большинстве лабораторий для sIgE — от 0,01 до 0,35 кЕ/л (для общего IgE — 2–5 кЕ/л).

Потенциальный риск развития клинических проявлений при наличии сенсибилизации обусловливает не только уровень sIgE, но и тип аллергена. В то же время, высокопозитивные результаты тестов не обязательно предполагают усиление тяжести клинических симптомов и развитие, например, анафилактического шока.

Для педиатрической практики оптимальным является определение сенсибилизации по уровню sIgE к конкретным пищевым аллергенам с помощью тест-системы, в которой имеются фиксированные пороговые границы уровней sIgE, определяющие риск развития клинических симптомов, а также обозначена их корреляция с возрастом [3]. Положительные результаты тестирования свидетельствуют только о наличии сенсибилизации. И, напротив,

отсутствие специфических IgE не исключает диагноза ПА. Все полученные результаты должны интерпретироваться только в контексте симптомов и анамнестических данных.

***Современный диагностический метод компонент-разделенной аллергодиагностики (молекулярная аллергодиагностика)**, основанный на достижениях молекулярной биологии и биотехнологии, дает возможность выявить наличие антител IgE к очищенным молекулам (отдельным компонентам аллергенов).*

Молекулярная аллергодиагностика позволяет получить дополнительную информацию о характере сенсибилизации к отдельным белкам, входящим в состав продукта, и прогнозировать особенности клинических проявлений и течения ПА. Например, этот метод поможет уточнить, имеется ли сенсибилизация к термостабильным или термолабильным компонентам причинно-значимого аллергена. Кроме того, возможности молекулярной диагностики включают позволяют распознать истинную сенсибилизацию и перекрестную реактивность; оценить риск развития острых системных или местных реакций; спрогнозировать вероятность формирования толерантности или перехода аллергии в персистирующую форму.

Возможно использование поликомпонентных чипов для молекулярной диагностики с большим набором аллергенов (Исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови) [3, 20].

\Определение специфических IgE к аллергокомпонентам (Исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови) проводят для выявления истинной сенсибилизации [3]. Компонентное тестирование особенно полезно для пациентов с сенсибилизацией к пыльце: наличие специфических IgE к экстрактам аллергенов, содержащим перекрестно-реактивные молекулы, при отсутствии сенсибилизации к компонентам представляет собой ложноположительный результат и не имеет клинического значения [3].

- Рекомендовано селективное проведение клеточных тестов – исследование активации базофилов аллергенами методом проточной цитофлуориметрии в сомнительных случаях с диагностической целью [87-89,, 146].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

***Комментарий:** позволяют установить неспецифическое высвобождение медиаторов из базофилов в присутствии аллергена и без связи с молекулой IgE. Имеют ограниченное применение вследствие высокой стоимости, низкой доступности и отсутствия единой стандартизации.*

- Не рекомендовано определение уровня специфических IgG и IgG_4 к пищевым белкам для оценки сенсибилизации в связи с их неинформативностью, а также использование других

альтернативных методов диагностики (биорезонанс, определение sIgE в копрофильтрате, метод дегрануляции тучных клеток) [2, 3, 15, 21].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендовано при необходимости проведения дифференциальной диагностики аллергии к глютену и целиакии определение уровня содержания антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе (определение содержания антител к тканевой трансглютаминазе в крови) и уровня общего IgA (исследование уровня иммуноглобулина А в крови) в качестве инициальных тестов [84–86].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий. *При подозрении на целиакию (см. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи при целиакии) побследование проводится соответствующими специалистами согласно клиническим рекомендациям. В зависимости от результатов или при клинической необходимости могут исследоваться антитела класса IgG к тканевой трансглутаминазе (определение содержания антител к тканевой трансглютаминазе в крови), антитела к эндомизию классов IgG и IgA (определение содержания антител к эндомизию в крови), применяться методы HLA-типирования (DQ2/DQ8), проводиться эзофагогастродуоденоскопия и биопсия двенадцатиперстной кишки. Серологические тесты следует проводить на фоне обычной диеты, без исключения глютена.*

- Рекомендовано селективное проведение водородного дыхательного теста с лактулозой или глюкозой и анализ полиморфизмов в гене лактазы (LCT) с целью установления диагноза и исключения/подтверждения гипо- и алактазии [82, 83, 91].

Уровень убедительности рекомендаций - С; (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарий – *проводится с целью дифференциальной диагностики с первичной гипо- и алактазией.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендовано рассмотреть проведение эзофагогастродуоденоскопии детям с кишечными проявлениями с целью проведения дифференциальной диагностики с иной патологией гастроинтестинального тракта [2, 9, 43-44].

Уровень убедительности рекомендаций – С; (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *Пациентам с выраженными и стойкими жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, задержкой развития или железодефицитной анемией, которые не удается объяснить другими причинами (при подозрении на целиакию, эозинофильную патологию гастроинтестинального тракта разного уровня, воспалительные заболевания ЖКТ и др.), показан прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный с назначением соответствующих симптоматике исследований (например,*

эзофагогастродуоденоскопии и др. и проведение патолого-анатомического исследования биопсийного материала при необходимости) согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендовано рассмотреть проведение накожных исследований реакции на аллергены с целью подтверждения наличия сенсибилизации [2, 3, 15].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *данный метод эффективен в диагностике IgE-опосредованной ПА Чувствительность и специфичность метода имеют зависимость от вида аллергена [3]. Кожные тесты признаются «золотым стандартом» в диагностике аллергических болезней для первичного подтверждения диагноза аллергии. Это быстрый, безопасный, минимально инвазивный, чувствительный метод. Предпочтительно использовать тест уколом — прик-тест – единственный тест, который может применяться широко у детей даже раннего возраста, быстро и легко выполняется, информативен для врача и родителей, дает низкий процент ложноположительных результатов, безопасен [3, 15, 95, 135]. При отсутствии стандартизованных аллергенных экстрактов в ряде случаев допускается проведение прик-тестов с нативными аллергенами (Накожные исследования реакции на аллергены): некоторыми видами фруктов и овощей, не обладающих местно-раздражающим эффектом, орехами, яйцами, сырой рыбой, молоком [95, 135]. Несмотря на отсутствие возрастных ограничений для проведения прик-тестов, у детей до 2-летнего возраста их результаты должны быть интерпретированы с осторожностью [15].*

Только обученные медицинские работники, способные интерпретировать результаты и купировать возможные побочные реакции, должны выполнять данное исследование!

Скарификационные тесты уступают прик-тестам – вследствие большей травматичности при данном исследовании частота ложноположительных и системных реакций выше.

Внутрикожные пробы имеют высокую степень риска развития побочных эффектов при постановке, поэтому в настоящее время для диагностики ПА не используются.

Как и результаты определения специфических IgE, данные кожного тестирования интерпретируются в соответствии с данными жалоб и анамнеза. Противопоказания к проведению кожного тестирования см. в Приложении А3.2.

- Рекомендована диагностическая элиминационная диета пациентам с подозрением на пищевую аллергию с целью уточнения диагноза и выявления причинно-значимого аллергена [2, 3, 12, 32, 34].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии. *Диагностическая элиминационная диета является универсальным методом, позволяющим подтвердить диагноз как при IgE-опосредованных, так и при не-IgE-опосредованных формах ПА. При наличии клинически значимых симптомов и высокой вероятности аллергии к определенному белку, назначается диагностическая элиминационная диета с исключением продуктов, содержащих данный белок (при грудном вскармливании такие продукты исключаются из рациона матери). Срок диагностической диеты зависит от клинической картины и должен быть достаточно длительным, чтобы оценить уменьшение / исчезновение клинических симптомов. Продолжительность может колебаться от нескольких дней у детей с реакциями немедленного типа (например, ангиоотек, рвота, возникновение кожных проявлений в течение 2 часов) до 2-4 недель у детей с отсроченными и длительными проявлениями (при не-IgE-формах, например, обострение атопического дерматита, проктоколит и др.).*

При вероятности множественной ПА на диагностический период назначается гипоаллергенная диета, при которой из рациона исключаются все подозреваемые продукты. Целесообразно ведение пищевого дневника. Алгоритм диагностики и ведения детей с пищевой аллергией на 1-м этапе представлен в Приложении А3.5.

- **Рекомендуется** селективное диагностическое введение продукта (пробное введение/оральный провокационный тест) пациенту с подозрением на наличие ПА или с уже подтвержденной ПА под наблюдением врача аллерголога-иммунолога с диагностической целью либо для подтверждения развития толерантности к продукту [3, 18, 33-36, 150].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии:

Диагностическое введение продукта (пробное введение/оральный провокационный тест) – диагностическое мероприятие, заключающееся в пробном введении малых количеств никогда не употребляемого ранее или уже исключенного из рациона питания продукта/ов для оценки клинической реакции.

Диагностическое введение продукта (пробное введение/оральный провокационный тест) также помогает исключить риски неоправданного исключения продуктов, в том числе, страх приема определенных видов пищи.

Исследование проводится под наблюдением врача аллерголога-иммунолога и медицинского персонала, обученного купированию острых аллергических реакций. Требуемые условия -

доступ к 100%-кислороду, наличие противошокового набора (см. клинические рекомендации «Анафилактический шок»).

После завершения исследования ребенок должен находиться под наблюдением медицинского персонала не менее 4 часов.

Легкие реакции могут быть купированы симптоматическим лечением в зависимости от типа клинических проявлений и обычно не требуют госпитализации.

Среднетяжелые и тяжелые реакции могут потребовать экстренной помощи и госпитализации пациента в профильное отделение.

При решении о проведении данного исследования следует учитывать факторы, влияющие на тяжесть реакции [3]:

- *ранее зарегистрированные реакции на малые или следовые количества предполагаемого аллергена,*
- *наличие бронхиальной астмы любой степени тяжести,*
- *наличие плохо контролируемой астмы, аллергического ринита или атопического дерматита,*
- *прием бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), производные бензодиазепинов, некоторые антидепрессанты (например, неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов),*
- *наличие аллергии на арахис, орехи, рыбу, морепродукты и молоко.*

Диагностическое введение продукта (пробное введение/оральный провокационный тест) проводят при [3]:

1. при наличии сенсибилизации к пищевым продуктам и как минимум одного из следующих критериев:

- продукт ранее никогда не употреблялся и/ или диагностирована аллергия на родственную группу продуктов (перекрестные реакции, например, на орехи и арахис; к пыльце и овощам/фруктам; к клещам домашней пыли и моллюскам и ракообразным),

- продукт ранее переносился, но не употреблялся в течение длительного времени (подозрение на утрату толерантности),

- симптомы пищевой аллергии и анамнез не совпадают с результатами аллергологического обследования,

- подтверждение развития толерантности к продукту,

- подтверждение переносимости продукта в термически обработанном виде (например, при аллергии на молоко, яйца).

2. при не подтвержденной сенсибилизации и наличии как минимум одного из следующих критериев:

- реакция на подозреваемый продукт,

- пациент и/или родители испытывают тревогу и/или избегают употребления продукта,

- необходимость подтверждения развития толерантности на конкретный продукт.

Лекарственные препараты, прием которых может обусловить ложноотрицательный результат исследования: *препараты с антигистаминными свойствами (например, трициклические антидепрессанты, бензодиазепины и антигистаминные средства системного действия и препараты, обладающие антигистаминными свойствами (производные бензодиазепинов, некоторые антидепрессанты (например, неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов, другие антидепрессанты), а также препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (бронходилататоры), омализумаб** и кетотифен [3].*

Диагностическое введение продукта (пробное введение/оральный провокационный тест) представляет собой последовательное введение подозреваемого продукта в нарастающей дозе.

Начинают с минимальной ранее переносимой дозы либо по полу-логарифмической схеме увеличения (то есть: 1 – 3 – 10 – 30 – 100 – 300 – 1000 – 3000 (мг)). Дозы вводятся последовательно, через 20-60 минут (в зависимости от продукта и ранее описанной реакции), контроль всех жизненно важных показателей и физикальный осмотр осуществляют после каждого введения [3, 150].

Таким образом финальной дозой при отрицательном результате теста (отсутствии аллергии к продукту, наличии переносимости/толерантности) является 3 г белка.

Положительный тест - наличие аллергии к продукту, отсутствие переносимости/толерантности – фиксируют при появлении симптомов на любую из веденных доз. В зависимости от выраженности симптомов, вовлечения различных органов и систем – врач-аллерголог-иммунолог принимает решение о дальнейшей тактике ведения пациента.

- Рекомендовано селективное (по показаниям) проведение дополнительных диагностических вмешательств при наличии показаний для дифференциальной диагностики, в том числе диагностики и терапии сопутствующих заболеваний [1, 3].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *Прием (осмотр, консультация) врача аллерголога-иммунолога первичный необходим в целях установления диагноза, при проведении обследования и дифференциальной диагностики, для подбора терапии. Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный может проводиться при резистентной гастроинтестинальной симптоматике для уточнения диагноза, подбора и коррекции терапии. Прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога первичный может проводиться при персистирующих кожных проявлениях атопического дерматита для подбора и коррекции терапии. Детям с поливалентной ПА может проводиться прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный для составления сбалансированного рациона питания. Участие в лечебно-диагностическом процессе других специалистов и проведение иных инструментальных и лабораторных исследований — при наличии необходимости по показаниям.*

2.6. Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика

- С целью дифференциальной диагностики с наследственными заболеваниями и синдромами рекомендовано рассмотреть проведение приема (осмотра, консультации) врача-генетика первичного/повторного пациентам с торпидной к стандартной терапии пищевой аллергией и/или в сомнительных случаях, и/или в случае предположений о генетической природе заболевания [83, 93].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств -4)

2.7 Дифференциальная диагностика.

- Рекомендовано проведение дифференциальной диагностики в первую очередь с другими (неиммунными) формами пищевой непереносимости и реакциями на пищу, имеющими сходные проявления с целью уточнения диагноза, [82-84, 86].

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарии:

- ***Заболевания другой этиологии, сопровождающиеся кожными проявлениями;***
- ***Непереносимость пищи ферментная и/или метаболическая:***

- *непереносимость лактозы,*

- *галактоземия*,

- *мальабсорбция углеводов, обусловленная дефицитом определенных ферментов (например, сахаразы-изомальтазы и др.),*

- *непереносимость ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAPs).*

- ***Фармакологические реакции при употреблении пищи*** *(воздействие кофеина, тирамина, капсаицина, имбиря, хрена, алкоголя, соланина, гистаминолибератов, глутамата натрия и др.)**, см. Приложение А 3.4.***

- ***Токсические реакции на пищу:***

- инфекционные гастриты/ энтериты;

- интоксикация гистамином (отравление скомбротоксином при употреблении рыбы);

- ***Функциональные расстройства пищеварения у младенцев;***

- ***Иные состояния****:*

- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

- синдром раздраженной толстой кишки;

- воспалительные заболевания кишечника;

- вкусовой (густаторный ринит);

- инфекционная / постинфекционная крапивница;

- хронический стресс;

- психические расстройства.

- ***Целиакия****.*

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

3.1 Консервативное лечение

- В случаях легких проявлений ПА и ограниченного количества причинно-значимых аллергенов рекомендовано селективное применение элиминационной диеты в качестве монотерапии с лечебной целью [32, 33, 36].

Уровень убедительности рекомендаций – С; (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Этиологическим лечением является исключение из питания причинно-значимых продуктов.*

Соблюдение элиминационной диеты должно сопровождаться мониторингом показателей антропометрии и физического развития ребенка.

Диетотерапия ПА носит поэтапный характер:

1 этап – диагностический - исключение продукта для подтверждения его значимости (7 дн. - 4 нед). На данном этапе возможно диагностическое, пробное, введение подозреваемого продукта для подтверждения его значимости в развитии симптомов ПА;

2 этап – лечебный - элиминационная диета для формирования толерантности к причинно-значимому продукту (6 - 18 мес.)

3 этап – расширение рациона (в том числе пробное введение продукта, вызывавшего реакцию). См. Приложение А3.6.

Продолжительность элиминационной диеты и формирование толерантности индивидуальны. Минимальные сроки исключения из питания определены международными документами - не менее 6 мес, при наличии тяжелых реакций – не менее 12-18 мес [2, 3, 12]. Нередко, помимо причинно-значимых необходимо исключение продуктов с перекрестной реактивностью. Перекрестные реакции также возможны между не пищевыми аллергенами и пищевыми продуктами. (см. Приложение А3.3).

Учитывая высокую вероятность развития толерантности к различным продуктам у детей, возможно периодическое аллергообследование с целью мониторинга уровней sIgE к пищевым белкам в крови или проведение кожных тестов с пищевым продуктом (1 раз в 6-12-18 мес в зависимости от аллергена) [2, 3].

- Не рекомендовано назначение неспецифических гипоаллергенных диет с исключением большого количества продуктов без четко доказанной связи симптомов с употреблением данных продуктов [2, 3, 12, 15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендовано исключить продукты, содержащие БКМ, из питания матери при подтвержденной аллергии на белки коровьего молока у ребенка в случае невозможности купирования у него реакций (например, обострения атопического дерматита при правильной и достаточной местной терапии). [147, 149].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при ПА у детей, находящихся на естественном вскармливании, тактикой педиатра является сохранение грудного молока в питании ребенка в максимальном объеме (см. Приложение А3.7). Исследования показывают, что белки основных пищевых аллергенов (молока, яйца, арахиса и пшеницы) проникают в грудное молоко в низкой концентрации, способной вызвать IgE-зависимую аллергическую реакцию лишь у 1 из 1000 детей с пищевой аллергией, находящихся на грудном вскармливании, в случае если мать употребляет соответствующие продукты питания [138]. При наличии у ребенка, находящегося исключительно на грудном вскармливании, проктоколита вопрос о необходимости назначения матери диеты до настоящего времени обсуждается [12, 140-141]. В случае редких эпизодов появления прожилок крови в стуле, при отсутствии других симптомов атопии у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, следует ограничить диетические вмешательства в течение первого месяца появления данных симптомов, так как это, как правило, доброкачественное и самокупирующееся состояние [12].*

Диагностическая элиминационная диета с исключением БКМ должна быть рассмотрена у детей с кровью в стуле, находящихся на искусственном вскармливании, с дальнейшим диагностическим введением смеси для подтверждения возобновления симптомов [2, 12, 20].

- Детям раннего возраста с симптомами АБКМ легкого и среднетяжёлого течения рекомендовано использовать в питании специализированные смеси (ВГС). В случае тяжелого течения АБКМ и/или неэффективности применения ВГС рекомендовано назначение аминокислотных смесей [1, 2, 12, 5, 9, 17, 46-51]. См. Приложение А3.9.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *согласно современным требованиям, критерием эффективности лечебной смеси являются результаты клинических исследований, в которых продемонстрировано отсутствие аллергических реакций на нее у 90% детей с подтвержденным диагнозом аллергии на БКМ (см. Приложение А3.8).*

- Детям аллергией на белки коровьего молока при необходимости длительного соблюдения безмолочной диеты рекомендовано селективное применение соевой смеси с лечебной целью и длякоррекции белковой части гипоаллергенного рациона [112, 128, 129, 151].

Уровень убедительности рекомендаций -А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии. *В систематических обзорах по исследованию соевых смесей показано, что соевые смеси обладают достаточной питательной ценностью [127-129]. Современные соевые смеси дополняются соответствующим количеством аминокислот (включая метионин, таурин, карнитин). В систематическом обзоре работ, посвященных влиянию сои на раннее половое развитие, не было получено подтверждений негативных гормональных эффектов сои [112, 151]*.

Однако, при ПА соевые смеси не являются продуктами первого выбора. Применение соевых смесей возможно у детей с АБКМ при отсутствии сенсибилизации к белкам сои при IgE- и не- IgE-опосредованной пищевой аллергии к БКМ[151].

- При аллергии к БКМ не рекомендовано и не обосновано назначение смесей на основе частично (умеренно) гидролизованного белка, смесей на основе козьего молока / молока других млекопитающих детям с лечебной целью в связи с отсутствием доказательств их эффективности [1, 2, 4, 5, 11, 49, 52-55].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии. *Смеси на основе частично (умеренно) гидролизованного белка у детей с подтвержденной аллергией на БКМ могут быть недостаточно эффективны. Смеси и продукты на основе немодифицированных (негидролизованных) белков молока - козьего,*

овечьего, верблюжьего и других видов млекопитающих не рекомендуются детям с аллергией к БКМ вследствие высокой частоты перекрестных реакций.

- Не рекомендовано использовать детям с АБКМ грудного возраста в качестве смеси для искусственного вскармливания напитки из сои, риса, миндаля, кокоса или каштана [1, 2, 4, 5, 11, 49, 52-55].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии. *Напитки из сои, риса, миндаля, кокоса или каштана неправомочно называют «молоком», однако они не соответствуют потребностям грудных детей и не должны использоваться в их питании в качестве смеси для искусственного вскармливания (см. Приложение А3.8). Такие напитки могут быть рекомендованы детям в возрасте старше 1-2 лет для расширения рациона питания при наличии АБКМ (напитки из риса - с 4-летнего возраста).*

- Антигистаминные средства системного действия (I-го поколения) (*хлоропирамин*[**], *мебгидролин, клемастин*) рутинно применять для лечения ПА не рекомендуется из-за наличия выраженных седативного и антихолинергического побочных эффектов [56, 92, 93, 94].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *Препараты данной группы нарушают когнитивные функции: концентрацию внимания, память, у старших детей снижают способность к обучению. Учитывая отсутствие зарегистрированных к применению антигистаминных средств системного действия второго поколения, детям в возрасте до 6 мес. кратким курсом может быть назначен диметинден (режим дозирования пациентам от 1 мес. до 1 года по 3–10 капель на прием 3 раза в сутки).*

- Применение антигистаминных средств системного действия (неседативных, II поколения) при ПА возможно для купирования нежизнеугрожающих проявлений, которые проявляются в виде кожных дерматозов (крапивница, кожный зуд, другие аллергические дерматозы, сопровождающиеся зудом и высыпаниями, конъюнктивит, ринит и т.п.) [57].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии:

- ***Дезлоратадин*** *применяют у детей с 6 мес до 1 года по 1 мг (2 мл сиропа), с 1 года до 5 лет по 1,25 мг (2,5 мл), с 6 до 11 лет по 2,5 мг (5 мл) 1 раз в сутки в форме сиропа, старше 12 лет — 5 мг (1 таблетка или 10 мл сиропа) 1 раз в сутки.*
- ***Цетиризин***[**] *детям в возрасте от 6 до 12 мес. по 2,5 мг 1 раз в день, детям от 1 года до 6 лет назначают по 2,5 мг 2 раза в день или 5 мг 1 раз в день в виде капель, детям старше 6 лет — по 10 мг однократно или по 5 мг 2 раза в день.*

- ***Лоратадин**** *применяют у детей старше 2 лет. Детям с массой тела менее 30 кг препарат назначают по 5 мг 1 раз в сутки, детям с массой тела более 30 кг — по 10 мг 1 раз в сутки.*
- ***Левоцетиризин** детям старше 6 лет — в суточной дозе 5 мг, детям в возрасте от 2 до 6 лет — 2,5 мг/сут в форме капель.*
- ***Рупатадин** применяют у детей старше 12 лет, рекомендуемая доза составляет 10 мг 1 раз/сут.*
- *Детям в возрасте до 6 мес, учитывая отсутствие зарегистрированных к применению антигистаминных средств системного действия (второго поколения), кратким курсом может быть назначен **диметинден** (режим дозирования пациентам от 1 мес. до 12 лет из расчета 2 капли на 1 кг массы тела ребёнка или 0,1 мг/кг разделить на 3 приема).*

На некоторых детей определенные антигистаминные средства системного действия (II поколения) также могут оказывать легкий седативный эффект.

- Длительный прием препаратов данной группы в профилактических целях не рекомендуется ввиду нецелесообразности [57, 58].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Все проявления анафилаксии, а также жизнеугрожающие проявления ПА (особенно при развитии кардиоваскулярных и респираторных симптомов), рекомендовано купировать введением **эпинефрина**** [58, 61, 62, 92, 136].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарий: *препарат вводится бригадой скорой медицинской помощи, в приемном отделении или отделении неотложной помощи. После инъекции эпинефрина** пациент должен быть осмотрен врачом/фельдшером скорой медицинской помощи и, по показаниям, находиться под наблюдением как минимум несколько часов.*

См. клинические рекомендации «Анафилактический шок».

*Пациентам, перенесшим анафилаксию, необходимо иметь при себе противошоковый набор, обязательно включающий р-р эпинефрина** 0,1%–1,0 мл в ампулах.*

В том случае, когда крапивница и/или ангиоотек являются симптомом анафилаксии, показана соответствующая терапия (см. клинические рекомендации «Анафилактический шок»).

- Рекомендовано пациентам с острой крапивницей и/или ангиоотеком в случае отсутствия эффекта от терапии антигистаминными средствами системного действия рассмотреть применение терапии кортикостероидами системного действия с целью купирования острых проявлений [58, 61, 62, 92, 136].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарий: *препарат вводится бригадой скорой медицинской помощи, в приемном отделении или отделении неотложной помощи. См. клинические рекомендации «Крапивница».*

*- для купирования симптомов (однократно, или при необходимости коротким курсом – 3-7 сут.) может использоваться преднизолон** в дозировке 1-2 мг/кг/сут. Постепенной отмены кортикостероидов системного действия при коротком курсе терапии не требуется. Согласно инструкции – может применяться также дексаметазон***

- Пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой рекомендовано проинформировать о возможном риске развития у них респираторных проявлений после приема причинно-значимого аллергена и необходимости обязательного использования соответствующего лекарственного препарата для купирования развившейся бронхиальной обструкции [97].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: см. клинические рекомендации «Бронхиальная астма».

- Наружную терапию при атопическом дерматите, связанном с пищевой аллергией, рекомендовано проводить дифференцированно с учетом патологических изменений кожи с целью купирования воспаления и зуда, а также восстановления водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, обеспечения правильного и ежедневного ухода за кожей [96].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *см. клинические рекомендации «Атопический дерматит».*

- Рекомендовано пациентам с пищевой аллергией и эозинофильном поражении пищеварительного тракта, в т.ч. с эозинофильным эзофагитом, лечение проводить согласно соответствующим рекомендациям с целью достижения оптимального терапевтического эффекта [155,156,157,158,159].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5).

- Кетотифен не рекомендуется к использованию для профилактического лечения проявлений пищевой аллергии в связи с отсутствием доказанной эффективности [2, 66-71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

- Специфическая иммунотерапия в рутинной практике не рекомендуется в связи с отсутствием стандартизованных схем, препаратов с доказанной эффективностью, вследствие риска анафилаксии и вероятности возобновления симптомов после проведенного лечения [63–65].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *целесообразна только для пациентов с подтвержденной аллергией к респираторным аллергенам, с сопутствующими респираторными симптомами и проводится соответствующими препаратами. В настоящее время клинические исследования специфической иммунотерапии с применением пищевых аллергенов, хотя и демонстрируют определенную эффективность, но не подтверждают длительно сохраняющегося эффекта, полученного в результате лечения.*

- **Рекомендовано** пациентам старше 1 года с IgE-опосредованной пищевой аллергией селективное применение #омализумаба** (дозы – см. в комментариях) для снижения частоты аллергических реакций (в т.ч. анафилактических), которые могут возникнуть при случайном воздействии одного или нескольких пищевых продуктов (в сочетании с избеганием пищевых аллергенов) [149, 153, 154].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *может назначаться пациентам с IgE-опосредованной пищевой аллергией для достижения десенсибилизации.*

Препарат вводят в дозе 75–600 мг подкожно каждые 2–4 недели; дозу (в мг) и частоту приема определяют по уровню общего IgE в сыворотке крови (МЕ/мл), измеренному до начала лечения, и массе тела (в кг) (таблица 1). Оптимальная продолжительность терапии IgE-опосредованной пищевой аллергии не установлена (в исследовании – до 44 недель). Следует периодически пересматривать необходимость продолжения терапии [149,153,154].

Таблица 1.

*Дозировки #омализумаба** при пищевой аллергии[1] у взрослых и детей с возраста 1 год.*

Исходный уровень IgE (МЕ/мл)	***Масса тела (кг)***												
	≥10-12	**≥12-15**	**≥15-20**	**≥20-25**	**≥25-30**	**≥30-40**	**≥40-50**	**≥50-60**	**≥60-70**	**≥70-80**	**≥80-90**	**≥90-125**	**≥125-150**
≥30-100	*75*	*75*	*75*	*75*	*75*	*75*	*150*	*150*	*150*	*150*	*150*	*300*	*300*
≥100-200	*75*	*75*	*75*	*150*	*150*	*150*	*300*	*300*	*300*	*300*	*300*	*450*	*600*
≥200-300	*75*	*75*	*150*	*150*	*150*	*225*	*300*	*3000*	*450*	*450*	*450*	*600*	*375*
≥300-400	*150*	*150*	*150*	*225*	*225*	*300*	*450*	*450*	*450*	*600*	*600*	*450*	*525*
≥400-500	*150*	*150*	*225*	*225*	*300*	*450*	*450*	*600*	*600*	*375*	*375*	*525*	*600*
≥500-600	*150*	*150*	*225*	*300*	*300*	*450*	*600*	*600*	*375*	*450*	*450*	*600*	
≥600-700	*150*	*150*	*225*	*300*	*225*	*450*	*600*	*375*	*450*	*450*	*525*		
≥700-800	*150*	*150*	*150*	*225*	*225*	*300*	*375*	*450*	*450*	*525*	*600*		
≥800-900	*150*	*150*	*150*	*225*	*225*	*300*	*375*	*450*	*525*	*600*			
≥900-1000	*150*	*150*	*225*	*225*	*300*	*375*	*450*	*525*	*600*				
≥1000-1100	*150*	*150*	*225*	*225*	*300*	*375*	*450*	*600*					
≥1100-1200	*150*	*150*	*225*	*300*	*300*	*450*	*525*	*600*					
≥1200-1300	*150*	*225*	*225*	*300*	*375*	*450*	*525*						
≥1300-1500	*150*	*225*	*300*	*300*	*375*	*525*	*600*						
≥1500-1850		*225*	*300*	*375*	*450*	*600*							

Примечания:

[1]Условные обозначения

	Доза каждые 4 недели
	Доза каждые 2 недели
	Дозы не исследованы

*На настоящий момент отсутствуют данные о долгосрочной эффективности применения #омализумаба** при пищевой аллергии, особенно в случаях, когда причинно-значимые продукты не вводятся в рацион или не проводится аллергенспецифическая иммунотерапия. Вероятно, что эффект #омализумаба** будет утрачен после прекращения лечения. Также следует принять во внимание, что длительное исключение продукта из рациона может нарушать качество жизни у некоторых пациентов.*

3.2 Хирургическое лечение

Не требуется.
Обезболивание не требуется.

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 требуется

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

Первичная профилактика ПА – профилактика раннего дебюта атопии.

Определенным превентивным эффектом обладает исключительно грудное вскармливание до возраста 4-6 мес [1, 2, 10, 37, 101], особенно в первую неделю жизни ребенка [104].

Убедительные доказательства профилактического эффекта строгой гипоаллергенной диеты матери в течение беременности и кормления грудью для предупреждения развития аллергического заболевания у ребенка отсутствуют. Напротив, рекомендуется, по возможности, разнообразный полноценный рацион [10, 37, 98, 99, 104]. Индивидуальный гипоаллергенный рацион с исключением причинно-значимых аллергенов следует назначить матери в тех случаях, когда она сама страдает пищевой аллергией.

Данные об эффективности применения частично- или высокогидролизованных смесей как метода профилактики развития ПА неоднозначны и продолжают обсуждаться [2, 37, 98, 99, 105, 106, 107,]. Такой физиологический феномен как оральная толерантность и концепция ее формирования в отношении белков коровьего молока, исследованы и описаны ранее при использовании смесей на основе частично-гидролизованных белков (ЧГС) [109, 110, 152].

Авторы некоторых публикаций последних лет [111] считают необоснованным использование ЧГС для снижения риска формирования аллергии у детей, основываясь на результатах систематических обзоров и метаанализов исследований различных смесей, отличающихся источником белка, степенью и методикой его гидролиза, что не позволяет сделать достоверные выводы об истинной эффективности конкретной смеси. Методологические особенности указанных метаанализов потребовали дополнительного изучения [106].

Ряд исследований, в том числе с длительным 20-летним катамнезом, тем не менее, демонстрируют некоторый профилактический эффект гипоаллергенной молочной смеси в отношении развития атопического дерматита у детей из группы риска по формированию аллергической патологии (а также у младенцев общей популяции) [114–118].

В настоящее время экспертным сообществом признано, что для подтверждения профилактической эффективности конкретной смеси необходимо проведение клинических исследований, подтверждающих снижение риска развития ПА как в краткосрочном, так и в отдаленном периодах, при применении у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, не получающих исключительно грудное вскармливание. Таким образом, источник белка, методика и степень его гидролиза, — не являются достаточным основанием для определения эффективности продукта в отношении снижения риска развития аллергии [113].

Существуют данные, свидетельствующие о влиянии табачного дыма на риск развития аллергических болезней у детей. Как активное курение матери во время беременности, так и пассивное - в течение первого года жизни ребенка, может быть ассоциировано с риском развития у него атопического дерматита и пищевой аллергии в дальнейшем [143, 144].

- Рекомендовано, при возможности, введение продуктов прикорма ребенку, в том числе пациенту с пищевой аллергией, в рамках «окна толерантности» - в возрасте 4-6 мес (но не ранее 4-х мес.), с целью снижения риска развития как ПА, так и других аллергических болезней в последующие годы [10, 11, 37, 101, 104]. (см. Приложение А3.10).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *ключевым правилом введения прикорма детям с высоким риском развития сенсибилизации является назначение монокомпонентных продуктов, а также соблюдение принципа постепенного расширения рациона [108]. Наличие пищевого интереса у ребенка является немаловажным условием для успешного начала ведения прикорма. Отдавать предпочтение следует локальным и сезонным продуктам, характерным для места проживания и времени года, учитывая привычный для семьи рацион питания. Традиционно, в России принято начинать введение прикорма с овощного пюре или злаковой каши, однако четких рекомендаций на этот счет не существует, родители могут выбирать другие*

продукты, механическая обработка и размер которых соответствуют возрасту ребенка. Оптимальный интервал между введением новых продуктов до настоящего времени точно не определен, однако исследователи отмечают необходимость обеспечения ребенка разнообразной пищей и нежелательность излишней пролонгации при расширении рациона ребенка [106, 108].

Вторичная профилактика — профилактика обострения

Пациентам с различными клиническими проявлениями пищевой аллергии следует проводить терапию в зависимости от нозологической формы и профиля сенсибилизации, их следует проинструктировать о необходимости всегда иметь с собой препарат/препараты для купирования острых состояний, четкого плана действий в неотложной ситуации.

Пациента/законных представителей необходимо также проинструктировать о необходимости перед употреблением пищи изучить ее состав, в который могут входить причинно-значимые аллергены. При посещении заведений общественного питания также следует уточнять наличие аллергенных компонентов в блюдах [2, 3, 97, 107, 136].

Диспансерное наблюдение

Тактика динамического наблюдения определяется нозологической формой и тяжестью течения заболевания.

Диагностическая программа с комплексом терапии и подбором индивидуальной элиминационной диеты в стационаре / дневном стационаре/амбулаторно может составлять в среднем около 14 дней. Больные с легкими проявлениями ПА могут наблюдаться амбулаторно, прием (осмотр, консультация) специалистов (в зависимости от характера проявления и по показаниям – врача-аллерголога-иммунолога, врача-диетолога, врача-гастроэнтеролога, врача-дерматовенеролога) с частотой 1 раз в 1-6 месяцев. При тяжелых и среднетяжелых реакциях на пищу ребенок может нуждаться в госпитализации для обследования, подбора терапии и коррекции рациона, реабилитационных мероприятий (1 раз в 3-12 мес., в зависимости от характера патологических проявлений).

6. Организация оказания медицинской помощи

Пациентам с пищевой аллергией, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренная законодательством Российской Федерации.

Ведением пациентов с пищевой аллергией занимается, в первую очередь, врач-аллерголог-иммунолог, врач-педиатр/врач-терапевт/врач общей практики (семейный врач), возможно участие врача-диетолога, врача-гастроэнтеролога, врача-дерматовенеролога и иных специалистов - по медицинским показаниям.

Плановая вакцинация у пациентов с пищевой аллергией проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

6.1 Показания для плановой госпитализации

1. Проведение методов диагностики и лечения, требующие продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга инструментальных или клинико-лабораторных показателей;
2. Проведение методов диагностики и лечения, требующие медикаментозной седации;
3. Состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (выраженный болевой синдром, хирургическая коррекция тонусных нарушений или скелетных деформаций, подбор противосудорожной терапии, организация нутритивной поддержки, организация респираторной поддержки);
4. Состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения;
5. Отсутствие возможности обеспечения курса лечения с применением медикаментозных и немедикаментозных методик в амбулаторных и стационарозамещающих условиях;
6. Необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях.

6.2 Показания для неотложной/экстренной госпитализации

Острые угрожающие для жизни и развития осложнений состояния, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

6.3 Показания к выписке пациента из стационара

1. Отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при завершении диагностических мероприятий.
2. Стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);
3. Выполнен план обследования и лечения пациента, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению.
4. Необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию или учреждение социального обеспечения.

Организация диетического питания пациентов при стационарном лечении в медицинских организациях проводится в соответствии с Приложением 3 приказа Минздрава России от 23.09.2020 № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием»

6.4 Вакцинация

При вакцинации детей с ПА следует придерживаться национального календаря профилактических прививок .

Комментарии*: Данные исследований показали отсутствие связи вакцинации и последующего развития ПА. ПА не является противопоказанием для проведения профилактических прививок. Вакцинация показана пациентам с ПА с целью предотвращения/уменьшения вероятности тяжелого (осложненного) течения вакциноуправляемых инфекций. Вакцинацию осуществляют в соответствии с приказом МЗ РФ от 06.12.2021 №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», Методическими указаниями МУ 3.3.1.1095—02 «Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок».*

Пациенты, получающие лечение иммунодепрессантами, должны быть проконсультированы врачом перед вакцинацией живыми вакцинами; иммунизацию ослабленными живыми вакцинами желательно провести за 4 нед. до инициации терапии иммунодепрессантами. В случаях подтвержденной аллергии на белок куриного яйца перед вакцинацией может быть проведен прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога.

7. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

7.1 Исходы и прогноз

Формирование толерантности и прогноз во многом зависят от вида аллергена и формы ПА, а также от адекватной тактики ведения ребенка на ранних этапах развития патологии.

Комментарии: *Продолжительность элиминационной диеты и формирование толерантности индивидуальны. Дальнейшая тактика ведения ребенка определяется характером клинических проявлений и результатами обследования и наблюдения. При хорошем эффекте лечения детям с IgE-опосредованной формой ПА введение ранее исключенного продукта целесообразно проводить после контроля уровня специфических IgE антител в крови не ранее, чем через 6 мес. от начала гипоаллергенной диеты, в тяжелых случаях – через 12-18 мес. Детям с сохраняющейся IgE-сенсибилизацией сроки соблюдения элиминации продлеваются. При отсутствии специфических IgE и тяжелых аллергических реакций в анамнезе проводится пробное введение продукта, на основании чего делается вывод о возможности введения в питание того или иного исключенного продукта. Введение новых или ранее элиминированных продуктов в обязательном порядке производят постепенно,*

начиная с небольших количеств, под контролем индивидуальной переносимости. Есть данные об успешном применении «молочной» и «яичной» лестниц на этапе расширения рациона ребенка с не-IgE-обусловленной формой ПА, в том числе, с целью формирования у него толерантности [119, 120] (см. Приложение А3.11). В последние годы появились исследования, в которых состоятельность кишечного эпителиального барьера изучалась в качестве диагностического критерия контроля над течением заболевания и маркера формирования толерантности на этапах расширения рациона [121, 122]. Наибольшую информативность и клиническую значимость в качестве неинвазивных критериев оценки кишечного барьера показали фекальный кальпротектин и зонулин [123, 124]. Стойкое снижение фекального уровня зонулина менее 1,2 нг/мл и фекального кальпротектина менее 100 мкг/г в исследованиях свидетельствовало о восстановлении кишечного барьера и возможности формирования пищевой толерантности, что позволяло начинать мероприятия по расширению рациона. Повышение данных показателей явилось надежным предиктором обострения заболевания и развития аллергического воспаления. При этом, определение зонулина и фекального кальпротектина (Исследование уровня кальпротектина в кале) в динамике позволило объективизировать сроки элиминации [125, 126]. Однако до настоящего времени доступность данных методов в реальной клинической практике мала, а степень надежности при различных фенотипических проявлениях АБКМ — требует дополнительных исследований.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1.
Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	специализированная медицинская помощь
Возрастная группа	Дети
Условия оказания медицинской помощи	стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	плановая, неотложная, экстренная
Фаза заболевания, другие характеристики (при наличии)	-

Таблица 2.
Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерий	Оценка выполнения
1	Проведены кожные тесты с аллергенами (Накожные исследования реакции на аллергены) или исследование уровня специфических антител класса IgE (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови) (при отсутствии противопоказаний) (если не проводилось в период предыдущих 6 мес)	**Да/нет**

2	Назначена индивидуальная элиминационная диета (при грудном вскармливании матери назначена элиминационная диета с исключением доказанных причинно-значимых аллергенов).	**Да/нет**

Список литературы

1. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике. М.: Союз педиатров России. 2010–2011. 668 с.
2. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halken S, Hickstein L, Høst A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014 Aug;69(8):1008-25.
3. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA. et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. Allergy. 2023 Oct 10. doi: 10.1111/all.15902. Epub ahead of print. PMID: 37815205.
4. Jensen S.A., Fiocchi A., et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - III - Cow's milk allergens and mechanisms triggering immune activation. World Allergy Organization Journal (2022) 15:100668 http://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100668
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., и др. Пищевая аллергия. Методические рекомендации. М.: Педиатръ, 2021. 158с.
6. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008 Jun; 121(6):1331-6.
7. Schoemaker, A.A., Sprikkelman, A.B., Grimshaw, K.E. et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children–EuroPrevall birth cohort. Allergy 2015, 70, 963–972.
8. Skripak, J.M.; Matsui, E.C.; Mudd, K.; Wood, R.A. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 2007, 120, 1172–1177.
9. Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M. et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023 Jul 26. doi: 10.1097/MPG.0000000000003897. Epub ahead of print. PMID: 37491714.
10. Rosan Meyer R., Carina Venter C.World Allergy Organization Journal (2023) 16:100785 http://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100785 World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update – VII – Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy.
11. McWilliam V, Netting Merryn J., et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines update – X – Breastfeeding a baby with cow's milk allergy, World Allergy Organization Journal (2023) 16:100830 http://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100830.
12. Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, Indrio F, Lapillonne A, Pienar C, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Szajewska H, Thapar N, Thomassen RA, Verduci E, West C. An ESPGHAN Position Paper on the Diagnosis, Management, and Prevention of Cow's Milk Allergy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024 Feb;78(2):386-413. doi: 10.1097/MPG.0000000000003897. PMID: 38374567.
13. Salvatore S, Folegatti A, Ferrigno C, Pensabene L, Agosti M, D'Auria E. To Diet or Not to Diet This Is the Question in Food-Protein-Induced Allergic Proctocolitis (FPIAP)-A Comprehensive

Review of Current Recommendations. Nutrients. 2024 Feb 21;16(5):589. doi: 10.3390/nu16050589. PMID: 38474718; PMCID: PMC10934604.
14. Boyce J.A, Assa'ad A, Burks A.W et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. Nutr Res. 2011 Jan;31(1):61-75.
15. Eigenmann P.A., Atanaskovic-Markovic M., O'B Hourihane J., Lack G., Lau S., Matricardi P.M., Wahn U., Muraro A., Namazova Baranova L., Nieto A., Papadopoulos N.G., Réthy L.A., Roberts G., Rudzeviciene O., Wickman M., Høst A. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European academy of allergy and clinical immunology (EAACI) section on pediatrics and the EAACI Clements von Pirquet Foundation. Pediatr Allergy Immunol. 2013 Mar;24(2):195-209.
16. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2014;69:76–86.
17. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Бушуева Т.В., Сергеева С.Н.. Оценка клинической эффективности смеси на основе высокогидролизованного казеина в диетотерапии тяжелых форм непереносимости белков коровьего молока у детей. Педиатрическая фармакология 2012.-том 9.-№1. с 45-48.
18. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Вишнева Е. А., Геворкян А. К., Алексеева А. А., Петровская М. И. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. Вестник РАМН. 2015; 1: 41–46.
19. Flom J.D., Sicherer S.H. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. Nutrients. 2019 May 10;11(5):1051. doi: 10.3390/nu11051051.
20. Allen HI, Pendower U, Santer M, et al. Detection and management of milk allergy: Delphi consensus study. Clin Exp Allergy. 2022;52:848-58. doi: 10.1111/cea.14179.
21. Деев И.А., Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Зубкова И.В., Маянский Н.А.. sIgG4 и другие предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста. Педиатрическая фармакология. 2015, т 12, №3. С. 283-295.
22. Ronald A. Simon, Scott H Sicherer, Anna M Feldweg. Allergic and asthmatic reactions to food additives. www.uptodate.com. Dec 09, 2014.
23. Venter C, Patil V, Grundy J, Glasbey G, Twiselton R, Arshad SH, Dean T. Prevalence and cumulative incidence of food hyper-sensitivity in the first 10 years of life. Pediatr Allergy Immunol 2016: 27: 452-458.
24. Mittag D, Vieths S, Vogel L, Becker WM, Rihs HP, Helbling A, Wüthrich B, Ballmer-Weber BK. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. J Allergy Clin Immunol. 2004 Jan;113(1):148-54.
25. Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, Bindslev-Jensen C, Scibilia J, Perono Garoffo L, Utsumi S, Poulsen LK, Vieths S. Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. J Allergy Clin Immunol. 2009 Feb;123(2):452-8. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.034.
26. De Swert LF, Gadisseur R, Sjölander S, Raes M, Leus J, Van Hoeyveld E. Secondary soy allergy in children with birch pollen allergy may cause both chronic and acute symptoms. Pediatr Allergy Immunol. 2012 Mar;23(2):117-23. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01218.x.
27. Hao GD, Zheng YW, Wang ZX, Kong XA, Song ZJ, Lai XX, Spangfort MD. High correlation of specific IgE sensitization between birch pollen, soy and apple allergens indicates

pollen-food allergy syndrome among birch pollen allergic patients in northern China. J Zhejiang Univ Sci B. 2016 May;17(5):399-404. doi: 10.1631/jzus.B1500279.
28. Scibilia J, Rossi Carlo M, Losappio Laura M, Mirone C, Farioli L, Pravettoni V, Pastorello EA. Favorable Prognosis of Wheat Allergy in Adults. J Investig Allergol Clin Immunol. 2019 Apr;29(2):118-123. doi: 10.18176/jiaci.0296.
29. Koike Y, Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Ogura K, Ohtani K, Imai T, Ebisawa M. Predictors of Persistent Wheat Allergy in Children: A Retrospective Cohort Study. Int Arch Allergy Immunol. 2018;176(3-4):249-254. doi: 10.1159/000489337.
30. Nowak-Węgrzyn A, Wood RA, Nadeau KC, Pongracic JA, Henning AK, Lindblad RW, Beyer K, Sampson HA. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of vital wheat gluten oral immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2019 Feb;143(2):651-661.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.041.
31. Esmaeilzedeh H, Esmaeilzadeh E, Faramarzi M, Nabavi M, Farhadi M. Salicylate Food Intolerance and Aspirin Hypersensitivity in Nasal Polyposis. Iran J Immunol. 2017 Mar;14(1):81-88.
32. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, Modolell I, Gonzalez-Cordero PL, Perez-Martinez I, Martin-Lorente JL, Guarner-Argente C, Masiques ML, Vila-Miravet V, Garcia-Puig R, Savarino E, Sanchez-Vegazo CT, Santander C, Lucendo AJ. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. J Allergy Clin Immunol. 2018 Apr;141(4):1365-1372. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.038.
33. Lambert R, Grimshaw KEC, Ellis B, Jaitly J, Roberts G. Evidence that eating baked egg or milk influences egg or milk allergy resolution: a systematic review. Clin Exp Allergy. 2017 Jun;47(6):829-837. doi: 10.1111/cea.12940.
34. Rajani PS, Martin H, Groetch M, Järvinen KM. Presentation and Management of Food Allergy in Breastfed Infants and Risks of Maternal Elimination Diets. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jan;8(1):52-67. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.007.
35. Nachshon L, Goldberg MR, Elizur A, Appel MY, Levy MB, Katz Y. Food allergy to previously tolerated foods: Course and patient characteristics. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Jul;121(1):77-81.e1. doi: 10.1016/j.anai.2018.04.012.
36. Kagalwalla A.F., Wechsler J.B, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, Davis CM, Manuel-Rubio M, Marcus S, Shaykin R, Sulkowski M, Johnson K, Ross JN, Riffle ME, Groetch M, Melin-Aldana H, Schady D, Palac H, Kim KA, Wershil BK, Collins MH, Chehade M. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Nov;15(11):1698-1707.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.048.
37. Fleischer D.M, Chan E.S, Venter C, Spergel J.M, Abrams EM, Stukus D, Groetch M, Shaker M, Greenhawt M. A Consensus Approach to the Primary Prevention of Food Allergy Through Nutrition: Guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jan;9(1):22-43.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.002. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33250376.
38. Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. How to diagnose food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2018 Jun;18(3):214-221. doi: 10.1097/ACI.0000000000000441.
39. Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, Arasi S, Caimmi D, Dondi A, La Grutta S, Panetta V, Verga MC, Calvani M. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. Ital J Pediatr. 2017 Oct 12;43(1):93. doi: 10.1186/s13052-017-0410-8.

40. Tian M, Zhou Y, Zhang W, Cui Y. Der p 1 and Der p 2 specific immunoglobulin E measurement for diagnosis of Dermatophagoides pteronyssinus allergy: A systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Proc. 2017 Sep 1;38(5):333-342. doi: 10.2500/aap.2017.38.4073.
41. Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2016 Apr 27;12:20. doi: 10.1186/s13223-016-0126-0.
42. Liu Y, Peng J, Zhou Y, Cui Y. Comparison of atopy patch testing to skin prick testing for diagnosing mite-induced atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Allergy. 2017 Nov 29;7:41. doi: 10.1186/s13601-017-0178-3.
43. Hahn J, Hoess A, Friedrich DT, Mayer B, Schauf L, Hoffmann TK, Greve J. Unnecessary abdominal interventions in patients with hereditary angioedema. J Dtsch Dermatol Ges. 2018 Dec;16(12):1443-1449. doi: 10.1111/ddg.13698.
44. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2020 Mar;158(4):840-851. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.052.
45. Shannahan S, Leffler DA. Diagnosis and Updates in Celiac Disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2017 Jan;27(1):79-92. doi: 10.1016/j.giec.2016.08.011.
46. Niggemann B, von Berg A, Bollrath C, Berdel D, Schauer U, Rieger C, Haschke-Becher E, Wahn U. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2008 Jun;19(4):348-54. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00653.x.
47. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, Passariello A, Leone L, Granata V, Di Costanzo M, Pezzella V, Troncone R. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. J Pediatr. 2013 Sep;163(3):771-7.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.008.
48. Canani RB, Nocerino R, Frediani T, Lucarelli S, Di Scala C, Varin E, Leone L, Muraro A, Agostoni C. Amino Acid-based Formula in Cow's Milk Allergy: Long-term Effects on Body Growth and Protein Metabolism. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Apr;64(4):632-638. doi: 10.1097/MPG.0000000000001337.
49. Cantani A, Micera M. Immunogenicity of hydrolysate formulas in children (part 1). Analysis of 202 reactions. J Investig Allergol Clin Immunol. 2000 Sep-Oct;10(5):261-76.
50. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C, Granata V, Nocerino R. Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jun;139(6):1906-1913.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.050.
51. Dupont C, Bradatan E, Soulaines P, Nocerino R, Berni-Canani R. Tolerance and growth in children with cow's milk allergy fed a thickened extensively hydrolyzed casein-based formula. BMC Pediatr. 2016 Jul 18;16:96. doi: 10.1186/s12887-016-0637-3.
52. Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997 Apr;24(4):380-8. doi: 10.1097/00005176-199704000-00005.
53. Goldsmith AJ, Koplin JJ, Lowe AJ, Tang ML, Matheson MC, Robinson M, Peters R, Dharmage SC, Allen KJ. Formula and breast feeding in infant food allergy: A population-based study. J Paediatr Child Health. 2016 Apr;52(4):377-84. doi: 10.1111/jpc.13109.

54. Inuo C, Tanaka K, Nakajima Y, Yamawaki K, Matsubara T, Iwamoto H, Tsuge I, Urisu A, Kondo Y. Tolerability of partially and extensively hydrolysed milk formulas in children with cow's milk allergy. Asia Pac J Clin Nutr. 2019;28(1):49-56. doi: 10.6133/apjcn.201903_28(1).0008.
55. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. Pediatr Allergy Immunol. 2004 Jun;15 Suppl 16:4-5, 9-32. doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.0148b.x.
56. Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, du Toit G, Shah N, Brough HA. Antihistamine use in children. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2015 Jun;100(3):122-31. doi: 10.1136/archdischild-2013-304446.
57. Patriarca G, Schiavino D, Pecora V, Lombardo C, Pollastrini E, Aruanno A, Sabato V, Colagiovanni A, Rizzi A, De Pasquale T, Roncallo C, Decinti M, Musumeci S, Gasbarrini G, Buonomo A, Nucera E. Food allergy and food intolerance: diagnosis and treatment. Intern Emerg Med. 2009 Feb;4(1):11-24. doi: 10.1007/s11739-008-0183-6.
58. Kobernick AK, Burks AW. Active treatment for food allergy. Allergol Int. 2016 Oct; 65(4):388-395. doi: 10.1016/j.alit.2016.08.002.
59. Berin M.C. Mechanisms that define transient versus persistent food allergy. J Allergy Clin Immunol 2019; 143:453–7.
60. Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Mechanisms of food allergy. J Allergy Clin Immunol 2018; 141:11–9.
61. Sarinho E, Lins MDGM. Severe forms of food allergy. J Pediatr (Rio J). 2017 Nov-Dec;93 Suppl 1:53-59. doi: 10.1016/j.jped.2017.06.021.
62. Clausen SS, Stahlman SL. Food-allergy anaphylaxis and epinephrine autoinjector prescription fills, active component service members, U.S. Armed Forces, 2007-2016. MSMR. 2018 Jul;25(7):23-29.
63. Lee TH, Chan JKC, Lau PC, Luk WP, Fung LH. Peanut allergy and oral immunotherapy. Hong Kong Med J. 2019 Jun;25(3):228-234. doi: 10.12809/hkmj187743.
64. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, Roberts G, Akdis C, Alvaro-Lozano M, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Burks W, du Toit G, Ebisawa M, Eigenmann P, Knol E, Makela M, Nadeau KC, O'Mahony L, Papadopoulos N, Poulsen LK, Sackesen C, Sampson H, Santos AF, van Ree R, Timmermans F, Sheikh A. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017 Aug;72(8):1133-1147. doi: 10.1111/all.13124.
65. Wood RA. Oral Immunotherapy for Food Allergy. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(3):151-159. doi: 10.18176/jiaci.0143.
66. Businco L, Benincori N, Nini G, Businco E, Cantani A, De Angelis M. Double-blind crossover trial with oral sodium cromoglycate in children with atopic dermatitis due to food allergy. Ann Allergy 1986;57:433–438.
67. Zur E, Kaczmarski M et al. The effectiveness of oral sodium cromoglycate in the treatment of food allergy in children. Przeglad Pediatryczny 2002;32:300–307.
68. Gerrard JW. Oral cromoglycate: its value in the treatment of adverse reactions to foods. Ann Allergy 1979;42:135–138.
69. Spira C, André C. Food allergy. Results of a multicenter study. Allerg Immunol 1988;20:147–151.

70. Ortolani C, Pastorello E, Zanussi C. Prophylaxis of adverse reactions to foods. A double-blind study of oral sodium cromoglycate for the prophylaxis of adverse reactions to foods and additives. Ann Allergy 1983;50:105–109.
71. Ellul-Micallef R. Effect of oral sodium cromoglycate and ketotifen in fish-induced bronchial asthma. Thorax 1983; 38:527–530
72. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jan;131(1):180-6.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.003.
73. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. J Allergy Clin Immunol. 2008 Nov;122(5):977-983.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.007.
74. Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, Urisu A. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008 Sep;122(3):583-8. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.016.
75. Roberts G. Nut allergy guideline. Clin Exp Allergy. 2017 Jun;47(6):708-709. doi: 10.1111/cea.12950. PMID: 28574656.
76. Clark AT, Ewan PW. The development and progression of allergy to multiple nuts at different ages. Pediatr Allergy Immunol. 2005 Sep;16(6):507-11. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00310.x.
77. Davis CM, Gupta RS, Aktas ON, Diaz V, Kamath SD, Lopata AL. Clinical Management of Seafood Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jan;8(1):37-44. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.019.
78. Abrams EM, Sicherer SH. Diagnosis and management of food allergy. CMAJ. 2016 Oct 18; 188(15): 1087–1093.
79. Savage JH et al. The natural history of soy allergy. J Allergy Clin Immunol. 2010 Mar;125(3):683-6.
80. Arik Yilmaz E, Cavkaytar O, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Soyer O, Sackesen C. Factors associated with the course of egg allergy in children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Nov;115(5):434-438.e1.
81. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ, Tang ML, Tey D, Robinson M, Hill D, Czech H, Thiele L, Osborne NJ, Allen KJ; HealthNuts study. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, population-based cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):485-91.
82. Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. Nutrients. 2016;8(3):157. Published 2016 Mar 10. doi:10.3390/nu8030157
83. Tomczonek-Moruś J, Wojtasik A, Zeman K, Smolarz B, Bąk-Romaniszyn L. 13910C>T and 22018G>A LCT gene polymorphisms in diagnosing hypolactasia in children. United European Gastroenterol J. 2019;7(2):210-216. doi:10.1177/2050640618814136
84. Wieser H, Koehler P, Scherf KA. The Two Faces of Wheat. Front Nutr. 2020;7:517313. Published 2020 Oct 21. doi:10.3389/fnut.2020.517313
85. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, Ocmant A, Velly C, Colombel JF, Matuchansky C. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. Am J Gastroenterol. 2003 May;98(5):1079-87. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07284.x.

86. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019 Jun;7(5):583-613. doi: 10.1177/2050640619844125.
87. Kim YH, Kim YS, Park Y, Kim SY, Kim KW, Kim HS, Sohn MH. Investigation of Basophil Activation Test for Diagnosing Milk and Egg Allergy in Younger Children. J Clin Med. 2020 Dec 5;9(12):3942. doi: 10.3390/jcm9123942.
88. Duan L, Celik A, Hoang JA, Schmidthaler K, So D, Yin X, Ditlof CM, Ponce M, Upton JEM, Lee JS, Hung L, Breiteneder H, Palladino C, Atkinson AR, Kim VHD, Berenjy A, Asper M, Hummel D, Wong S, Alexanian-Farr M, Magder A, Chinthrajah SR, Mukai K, Tsai M, Nadeau K, Galli SJ, Ramani AK, Szepfalusi Z, Eiwegger T. Basophil activation test shows high accuracy in the diagnosis of peanut and tree nut allergy: The Markers of Nut Allergy Study. Allergy. 2020 Dec 9. doi: 10.1111/all.14695.
89. Santos AF, Bergmann M, Brough HA, Couto-Francisco N, Kwok M, Panetta V, Haddad D, Lack G, Eigenmann P, Caubet JC. Basophil Activation Test Reduces Oral Food Challenges to Nuts and Sesame. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Dec 29:S2213-2198(20)31403-3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.039.
90. Ahmed I, Lin H, Li Z, Xu L, Qazi IM, Luo C, Gao X, Khan MU, Iqbal A, Guo Y, Pavase TR, Sun L. Tyrosinase/caffeic acid cross-linking alleviated shrimp (Metapenaeus ensis) tropomyosin-induced allergic responses by modulating the Th1/Th2 immunobalance. Food Chem. 2021 Mar 15;340:127948. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.127948.
91. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, Schmulson M, Valdovinos M, Zakko S, Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. Am J Gastroenterol. 2017 May;112(5):775-784. doi: 10.1038/ajg.2017.46.
92. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Sanchez Borges M, Senna G, Sheikh A, Tanno LK, Thong BY, Turner PJ, Worm M. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020 Oct 30;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
93. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, Beaman G, Myers B, Grattan C, Briggs TA, Arkwright PD. Hereditary Alpha-Tryptasemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Nov-Dec;8(10):3549-3556. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.057.
94. Verdu E, Blanc-Brisset I, Meyer G, et al. (2019): Second-generation antihistamines: a study of poisoning in children, Clinical Toxicology, DOI: 10.1080/15563650.2019.1634812
95. Heinzerling et al. The skin prick test – European standards. Clinical and Translational Allergy 2013 3:3. doi:10.1186/2045-7022-3-3.
96. Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE– and Institute of Medicine–based recommendations. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, ISSN: 1081-1206, Vol: 132, Issue: 3, Page: 274-312
97. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Available online: www.ginasthma.org. Accessed on February 14, 2024.
98. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T et al. Japanese guidelines for food allergy 2020. Allergol Int. 2020;69(3):370–386. doi: 10.1016/j.alit.2020.03.004

99. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. Evid Based Child Health. 2014;9(2):447–483. doi: 10.1002/ebch.1972.
100. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr; 139(4):1111-1126.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966.
101. de Silva D, Halken S, Singh C, Muraro A, Angier E, Arasi S, Arshad H, Beyer K, Boyle R, du Toit G, Eigenmann P, Grimshaw K, Hoest A, Jones C, Khaleva E, Lack G, Szajewska H, Venter C, Verhasselt V, Roberts G; European Academy of Allergy, Clinical Immunology Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. Preventing food allergy in infancy and childhood: Systematic review of randomised controlled trials. Pediatr Allergy Immunol. 2020 Oct;31(7):813-826. doi: 10.1111/pai.13273. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32396244.
102. Martelli A, De Chiara A, Corvo M, Restani P, Fiocchi A. Beef allergy in children with cow's milk allergy; cow's milk allergy in children with beef allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;89(6 Suppl 1):38-43. doi:10.1016/s1081-1206(10)62121-7.
103. Tanno, LK, Clark, E, Mamodaly, M, et al. Food-induced anaphylaxis morbidity: Emergency department and hospitalization data support preventive strategies. Pediatr Allergy Immunol. 2021; 32: 1730– 1742.
104. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, Arshad H, Bahnson HT, Beyer K, Boyle R, du Toit G, Ebisawa M, Eigenmann P, Grimshaw K, Hoest A, Jones C, Lack G, Nadeau K, O'Mahony L, Szajewska H, Venter C, Verhasselt V, Wong GWK, Roberts G; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). Pediatr Allergy Immunol. 2021 Jul;32(5):843-858.
105. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, et al. The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. Pediatrics. 2019;143(4): e20190281. doi: 10.1542/peds.2019-0281
106. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;352: i974. doi: 10.1136/bmj.i974
107. Schroer B, Groetch M, Mack DP, Venter C. Practical Challenges and Considerations for Early Introduction of Potential Food Allergens for Prevention of Food Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):44–56.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.031
108. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jan;141(1):41–58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003
109. Samady W, Campbell E, Aktas ON, et al. Recommendations on Complementary Food Introduction Among Pediatric Practitioners. JAMA Netw Open. 2020;3(8): e2013070. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13070
110. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. Mucosal Immunol. 2012 May;5(3):232–239.

111. Fritsche R, Pahud JJ, Pecquet S, Pfeifer A. Induction of systemic immunologic tolerance to beta-lactoglobulin by oral administration of a whey protein hydrolysate. J Allergy Clin Immunol. 1997 Aug;100(2):266–73.
112. Vandenplas Y, Castrellon PG, Rivas R, et al. Safety of soya-based infant formulas in children. Br J Nutr. 2014;111(8):1340–1360. doi: 10.1017/S0007114513003942.
113. Koletzko S. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016; 352 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.i974 (Published 08 March 2016) BMJ 2016;352: i974
114. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2014. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. EFSA Journal 2014;12(7):3760, 106 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3760
115. Sauser J, Nutten S, de Groot N et al. Partially Hydrolyzed Whey Infant Formula: Literature Review on Effects on Growth and the Risk of Developing Atopic Dermatitis in Infants from the General Population. Int Arch Allergy Immunol. 2018;177(2):123–134
116. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. Curr Med Res Opin. 2010 Feb;26(2):423–37. doi: 10.1185/03007990903510317
117. Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Apr;50(4):422–30. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181cea52b
118. Szajewska H, Horvath A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. World Allergy Organ J. 2017 Jul 26;10(1):27. doi: 10.1186/s40413-017-0158-z
119. Athanasopoulou P, Deligianni E, Dean T, Dewey A, Venter C. Use of baked milk challenges and milk ladders in clinical practice: a worldwide survey of healthcare professionals. Clin Exp Allergy. 2017 Mar;47(3):430-434.
120. Ball HB, Luyt D. Home-based cow's milk reintroduction using a milk ladder in children less than 3 years old with IgE-mediated cow's milk allergy. Clin Exp Allergy. 2019 Jun;49(6):911-920. doi: 10.1111/cea.13366. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30737842.
121. Gappa M, Filipiak-Pittroff B, Libuda L, von Berg A, Koletzko S, Bauer CP, Heinrich J, Schikowski T, Berdel D, Standl M. Long-term effects of hydrolyzed formulae on atopic diseases in the GINI study. Allergy. 2020 Dec 15. doi: 10.1111/all.14709. Epub ahead of print.
122. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, Tilg H, Watson A, Wells JM. Intestinal permeability — a new target for disease preventionand therapy. BMC Gastroenterol. 2014 Nov 18;14:189. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7
123. Carlier FM, Sibille Y, Pilette C. The epithelial barrier and immunoglobulin A system in allergy. Clin Exp Allergy. 2016 Nov;46(11):1372–1388. doi: 10.1111/cea.12830. Epub 2016 Oct 21.
124. Luissint A.C., Parkos C.A., Nusrat A. Inflammation and the Intestinal Barrier: Leukocyte-Epithelial Cell Interactions, Cell Junction Remodeling, and Mucosal Repair. Gastroenterology. 2016 Oct;151(4):616–32.
125. Приходченко Н.Г. Клинико-патогенетические механизмы формирования аллергии к белку коровьего молока у детей первого года жизни: дис. д-ра мед. наук: 14.01.08. Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, 2020.
126. Пат. RU, 2689796 RU, G 01 N33/53. Способ оценки эффективности этапной элиминационной диетотерапии гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей

[электронный ресурс] / Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Зернова Е.С., Ни А.Н., Катенкова Э.Ю.: заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации — № 2018115906; заявл., 26.04.2018.; опубл. 29.05.2019, БИ № 16. — URL: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?
DB=RUPAT&DocNumber=2689796&TypeFile=html

127. Muraro MA, Giampietro PG, Galli E. Soy formulas and nonbovine milk. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89: 97–101. 32.

128. Galli E, Chini L, Paone F, Moschese V, Knafelz D, Panel P et al. Clinical comparison of different replacement milk formulas in children with allergies to cow's milk proteins. 24-month follow-up study. Minerva Pediatr 1996;48:71–77. 33.

129. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. J Pediatr 2002;140:219–224

130. Vandenplas Y, Al-Hussaini B, Al-Mannaei K, Al-Sunaid A, Ayesh WH, El-Degeir M, et al. Prevention of Allergic Sensitization and Treatment of Cow's Milk Protein Allergy in Early Life: The Middle-East Step-Down Consensus. Nutrients [Internet]. 2019 Jul 1;11(7). Available from: /pmc/articles/PMC6683055.

131. Dramburg S, Hilger C, Santos AF et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. Pediatr Allergy Immunol. 2023 Mar; 34 Suppl 28:e13854. doi: 10.1111/pai.13854.

132. Munblit D, Perkin MR, Palmer DJ, Allen KJ, Boyle RJ. Assessment of Evidence About Common Infant Symptoms and Cow's Milk Allergy. JAMA Pediatr. 2020; 174(6):599–608.

133. Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, Nyassi S, Lisik D, Ioannidou A, Rovner G, Khaleva E, Venter C, van Ree R, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Sheikh A, Muraro A, Roberts G, Nwaru BI. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. Allergy. 2023 Feb; 78(2):351-368. doi: 10.1111/all.15560.

134. Buzzulini F, Da Re M, Scala E, Martelli P, Conte M, Brusca I, Villalta D. Evaluation of a new multiplex assay for allergy diagnosis. Clin Chim Acta. 2019 Jun; 493:73-78. doi: 10.1016/j.cca.2019.02.025.

135. Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S. et al. Skin testing with food allergens. Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Physicians' Association of German Allergologists (ADA) and the Society of Pediatric Allergology (GPA) together with the Swiss Society of Allergology. J Dtsch Dermatol Ges. 2008 Nov; 6(11):983-8. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06889.x.

136. Muraro A, Worm M, Alviani C. et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). Allergy. 2022 Feb; 77(2):357-377. doi: 10.1111/all.15032. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34343358.

137. Sicherer S.H, Warren CM, Dant C, Gupta RS, Nadeau KC. Food Allergy from Infancy Through Adulthood. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jun;8(6):1854-1864. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.010. PMID: 32499034; PMCID: PMC7899184

138. Gamirova, A., Berbenyuk, A., Levina, D., Peshko, D., Simpson, M. R., Azad, M. B., Järvinen, K. M., Brough, H. A., Genuneit, J., Greenhawt, M., Verhasselt, V., Peroni, D. G., Perkin, M. R., Warner, J. O., Palmer, D. J., Boyle, R. J., & Munblit, D. (2022). Food Proteins in Human Breast Milk

and Probability of IgE-Mediated Allergic Reaction in Children During Breastfeeding: A Systematic Review. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 10(5), 1312-1324.e8. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.01.028
139. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. Allergy Asthma Proc 2015; 36:172. doi: 10.2500/aap.2015.36.3811.
140. Sopo SM, Monaco S, Bersani G, et al. Proposal for management of the infant with suspected food protein-induced allergic proctocolitis. Pediatr Allergy Immunol 2018;29:215-218. doi:10.1111/pai.12844.
141. Uncuoğlu A, Aydoğan M, Şimşek IE, et al. Prospective assessment of clinical characteristics and responses to dietary elimination in food protein-induced allergic proctocolitis. J Allergy Clin Immunol Pract 2022;10:206-14.e201. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.048.
142. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, Leshno M. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. J Allergy Clin Immunol. 2010 Jul;126(1):77-82.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.020. Epub 2010 Jun 11. PMID: 20541249.
143. Saulyte J, Regueira C, Montes-Martínez A, Khudyakov P, Takkouche B. Active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2014 Mar 11;11(3):e1001611. doi: 10.1371/journal.pmed.1001611.
144. Lau H.X, Lee J.W, Yap Q.V et al. Smoke exposure and childhood atopic eczema and food allergy: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Allergy Immunol. 2023 Aug;34(8):e14010. doi: 10.1111/pai.14010.
145. Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Новик Г.А. Не-IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Диагностика, дифференциальная диагностика, тактика диетотерапии // Лечащий Врач. 2023; 6 (26): 20-28. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.003
146. Gomes-Belo J, Hannachi F, Swan K, Santos AF. Advances in Food Allergy Diagnosis. Curr Pediatr Rev. 2018;14(3):139-149. doi: 10.2174/1573396314666180423105842. PMID: 29692253
147. Tedner SG, Asarnoj A, Thulin H, Westman M, Konradsen JR, Nilsson C. Food allergy and hypersensitivity reactions in children and adults-A review. J Intern Med. 2022 Mar;291(3):283-302. doi: 10.1111/joim.13422. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34875122
148. Peters RL, Krawiec M, Koplin JJ, Santos AF. Update on food allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2021 May;32(4):647-657. doi: 10.1111/pai.13443. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33370488; PMCID: PMC8247869
149. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, Alvaro-Lozano M, Ballmer-Weber B, Barni S, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Brough HA, Buyuktiryaki B, Chu D, Del Giacco S, Dunn-Galvin A, Eberlein B, Ebisawa M, Eigenmann P, Eiwegger T, Feeney M, Fernandez-Rivas M, Fiocchi A, Fisher HR, Fleischer DM, Giovannini M, Gray C, Hoffmann-Sommergruber K, Halken S, O'B Hourihane J, Jones CJ, Jutel M, Knol EF, Konstantinou GN, Lack G, Lau S, Mejias AM, Marchisotto MJ, Meyer R, Mortz CG, Moya B, Muraro A, Nilsson C, de Oliveira LCL, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Perrett KP, Peters R, Podesta M, Poulsen LK, Roberts G, Sampson H, Schwarze J, Smith P, Tham E, Untersmayr E, Van Ree R, Venter C, Vickery B, Vlieg-Boerstra B, Werfel T, Worm M, Du Toit G, Skypala I. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. Allergy. 2025 Jan;80(1):14-36. doi: 10.1111/all.16345. Epub 2024 Oct 30. PMID: 39473345; PMCID: PMC11724237

150. Sampson HA, Arasi S, Bahnson HT, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Bird JA, Blumchen K, Davis C, Ebisawa M, Nowak-Wegrzyn A, Patel N, Peters RL, Sicherer S, Spergel J, Turner PJ, Yanagida N, Eigenmann PA. AAAAI-EAACI PRACTALL: Standardizing oral food challenges-2024 Update. Pediatr Allergy Immunol. 2024 Nov;35(11):e14276. doi: 10.1111/pai.14276. PMID: 39560049

151. Bognanni A, Fiocchi A, Arasi S, Chu DK, Ansotegui I, Assa'ad AH, Bahna SL, Berni Canani R, Bozzola M, Dahdah L, Dupont C, Dziechciarz P, Ebisawa M, Firmino RT, Chu A, Galli E, Horvath A, Kamenwa R, Lack G, Li H, Martelli A, Nowak-Węgrzyn A, Papadopoulos NG, Pawankar R, Roldan Y, Said M, Sánchez-Borges M, Shamir R, Spergel JM, Szajewska H, Terracciano L, Vandenplas Y, Venter C, Waffenschmidt S, Waserman S, Warner A, Wong GWK, Schünemann HJ, Brozek JL. World Allergy Organization (WAO) Milk Allergy (DRACMA) guideline update - XII - Recommendations on milk formula supplements with and without probiotics for infants and toddlers with CMA. World Allergy Organ J. 2024 Mar 26;17(4):100888. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100888

152. Li X, He T, Duan S, Liang J, Feng G, Li F, Shen Z, Ye W, Liu B, Jiang B, Chen Y, Liu N, Szeto IM, Cai L. Infant Formulas With Partially or Extensively Hydrolyzed Milk Proteins for the Prevention of Allergic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. Adv Nutr. 2024 May;15(5):100217. doi: 10.1016/j.advnut.2024.100217. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38579971; PMCID: PMC11063603

153. Zuberbier T, Wood RA, Bindslev-Jensen C, Fiocchi A, Chinthrajah RS, Worm M, Deschildre A, Fernandez-Rivas M, Santos AF, Jaumont X, Tassinari P. Omalizumab in IgE-Mediated Food Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Apr;11(4):1134-1146. doi: 10.1016/j.jaip.2022.11.036. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36529441.

154. Wood RA, Togias A, Sicherer SH, Shreffler WG, Kim EH, Jones SM, Leung DYM, Vickery BP, Bird JA, Spergel JM, Iqbal A, Olsson J, Ligueros-Saylan M, Uddin A, Calatroni A, Huckabee CM, Rogers NH, Yovetich N, Dantzer J, Mudd K, Wang J, Groetch M, Pyle D, Keet CA, Kulis M, Sindher SB, Long A, Scurlock AM, Lanser BJ, Lee T, Parrish C, Brown-Whitehorn T, Spergel AKR, Veri M, Hamrah SD, Brittain E, Poyser J, Wheatley LM, Chinthrajah RS. Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies. N Engl J Med. 2024 Mar 7;390(10):889-899. doi: 10.1056/NEJMoa2312382. Epub 2024 Feb 25. PMID: 38407394; PMCID: PMC11193494

155. Papadopoulou A, Amil-Dias J, Auth MK, Chehade M, Collins MH, Gupta SK, Gutiérrez-Junquera C, Orel R, Vieira MC, Zevit N, Atkins D, Bredenoord AJ, Carneiro F, Dellon ES, Gonsalves N, Menard-Katcher C, Koletzko S, Liacouras C, Marderfeld L, Oliva S, Ohtsuka Y, Rothenberg ME, Strauman A, Thapar N, Yang GY, Furuta GT. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines on Childhood Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Beyond Eosinophilic Esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024 Jan;78(1):122-152. doi: 10.1097/MPG.0000000000003877

156. Erdle SC, Carr S, Chan ES, Robertson K, Watson W. Eosinophilic esophagitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2024 Dec 19;20(Suppl 3):72. doi: 10.1186/s13223-024-00929-0. PMID: 39702284; PMCID: PMC11660462

157. Amil-Dias J, Oliva S, Papadopoulou A, Thomson M, Gutiérrez-Junquera C, Kalach N, Orel R, Auth MK, Nijenhuis-Hendriks D, Strisciuglio C, Bauraind O, Chong S, Ortega GD, Férnandez SF, Furman M, Garcia-Puig R, Gottrand F, Homan M, Huysentruyt K, Kostovski A, Otte S, Rea F, Roma E, Romano C, Tzivinikos C, Urbonas V, Velde SV, Zangen T, Zevit N. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: An update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024 Aug;79(2):394-437. doi: 10.1002/jpn3.12188. Epub 2024 Jun 24

158. Gupta M, Grinman M. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. CMAJ. 2024 Feb 4;196(4):E121-E128. doi: 10.1503/cmaj.230378. Erratum in: CMAJ. 2024 Mar 3;196(8):E268. doi: 10.1503/cmaj.240239. PMID: 38316452; PMCID: PMC10843442
159. Marasco, G.; Visaggi, P.; Vassallo, M.; Fiocca, M.; Cremon, C.; Barbaro, M.R.; De Bortoli, N.; Bellini, M.; Stanghellini, V.; Savarino, E.V.; et al. Current and Novel Therapies for Eosinophilic Gastrointestinal Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 15165. https://doi.org/10.3390/ijms242015165
160. Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Węgrzyn A, Chen TX, Fleischer DM, Heine RG, Levin M, Vieira MC, Fox AT. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. Clin Transl Allergy. 2017 Aug 23;7:26. doi: 10.1186/s13601-017-0162-y. Erratum in: Clin Transl Allergy. 2018 Jan 25;8:4. doi: 10.1186/s13601-017-0189-0
161. Thomas L, Belcher J, Phillips R, Preece K, Bhatia R. Use of an egg ladder for home egg introduction in children with IgE-mediated egg allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2021;32(7):1572–4.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна	академик РАН, профессор, д.м.н., 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 Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
Баранов Александр Александрович	академик РАН, профессор, д.м.н.; 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
Алексеева Анна Александровна	к.м.н., заместитель руководителя КДЦ для детей-врач-педиатр, заведующая многопрофильным педиатрическим дневным стационаром-врач-аллерголог-иммунолог, в.н.с. отдела клинической иммунологии и аллергологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
Амбарчян Эдуард Тигранович	к.м.н, врач дерматовенеролог, член Союза педиатров России.
Астафьева Наталья Григорьевна	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского МЗ РФ.
Вахлова Ирина Вениаминовна	доктор медицинских наук, профессор, декан педиатрического факультета, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, член Союза педиатров России
Вишнева Елена Александровна	д.м.н., профессор РАН, заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) Минздрава России, член Союза педиатров России
Волков Константин Станиславович	к.м.н., член Союза педиатров России
Денисова Анита Робертовна	д.м.н., доцент кафедры детских болезней, врач-педиатр, врач-аллерголог-иммунолог ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 32 филиал 1 Департамента

	здравоохранения города Москвы», главный специалист аллерголог-иммунолог ЦАО г.Москвы
Добрынина Елена Александровна	к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, член Союза педиатров России.
Елисютина Ольга Гурьевна	доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, ведущий научный сотрудник кафедры иммунологии ФГАОУ "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), Москва
Ивардава Марика Индикоевна	к.м.н., заведующий отделением общей педиатрии, врач-педиатр, заведующая отделом разработки научных подходов к ведению детей с двигательными нарушениями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
Ильина Наталья Ивановна	д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе – главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, главный внештатный специалист по аллергологии и иммунологии ФМБА России.
Калугина Вера Геннадьевна	к.м.н., научный сотрудник отдела клинической иммунологии и аллергологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», ассистент кафедры кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
Ковтун Ольга Петровна	д.м.н., академик РАН, вице-президент Союза педиатров России, главный педиатр Уральского федерального округа, ректор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Курбачева Оксана Михайловна	д.м.н., профессор, заведующий отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, главный внештатный специалист по аллергологии и иммунологии Центрального Федерального округа.
Кайтукова Елена Владимировна	к.м.н., заместитель руководителя по медицинской деятельности - руководитель консультативно-диагностического центра для детей, врач-гастроэнтеролог, в.н.с. отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры

	факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
Комарова Елена Владимировна	д.м.н., заместитель руководителя по экспертизе инновационных методов лечения и реабилитации, врач-гастроэнтеролог, гл.н.с. отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
Левина Юлия Григорьевна	д.м.н., заведующая отделом клинической иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
Макарова Светлана Геннадьевна	д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель Центра профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России
Материкин Александр Игоревич	кандидат медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с дневным стационаром НИИ Педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинический центр №2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», член Союза педиатров России, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов
Мешкова Лариса Яковлевна	д.м.н., профессор, главный внештатный аллерголог-иммунолог департамента Смоленской области по здравоохранению, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Смоленского государственного медицинского университета
Новик Геннадий Айзикович	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. Профессора И. М. Воронцова ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
Пампура Александр Николаевич	д.м.н., профессор, заведующий отделением аллергологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист – аллерголог-

Петровский Федор Игоревич	иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы д.м.н., профессор кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней БУ «Ханты-Мансийской государственной медицинской академии», член Союза педиатров России.
Пырьева Екатерина Анатольевна	к.м.н., доцент, заведующая лабораторией возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», доцент кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.
Рычкова Ольга Александровна	д.м.н., доцент, зав кафедрой инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ МЗ РФ, главный аллерголог-иммунолог ДЗ ТО
Селимзянова Лилия Робертовна	к.м.н., заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В.Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
Солодовникова Ольга Николаевна	к.м.н., заместитель главного врача по Детству ГБУЗ ММКЦ Коммунарка ДЗМ, врач педиатр, врач инфекционист, доцент кафедры поликлинической и социальной педиатрии ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова (Пироовский Университет)
Ткаченко Михаил Арнольдович	к.м.н, врач педиатр, гастроэнтеролог, член Союза педиатров России
Феденко Елена Сергеевна	д.м.н., профессор, заведующая отделением аллергии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
Фомина Дарья Сергеевна	д.м.н., руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы
Хаитов Муса Рахимович	академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, главный внештатный специалист по аллергологии и иммунологии Минздрава России.
Чемакина Дарья Сергеевна	к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, старший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», член Союза педиатров России.
Эфендиева Камилла Евгеньевна	к.м.н., ответственный секретарь Союза педиатров России, заместитель руководителя по международным связям и образовательной деятельности, ведущий

научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-педиатры,
2. Врачи-аллергологи-иммунологи;
3. Врачи общей практики (семейные врачи);
4. Врачи общей практики
5. Врачи-терапевты
6. Врачи-дерматовенерологи
7. Врачи-гастроэнтерологи;
8. Врачи-диетологи;
9. Студенты медицинских ВУЗов;
10. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

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 - 15 лет.

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.

От врачей первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

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 внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (A-C) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица 3.
Шкала оценки уровней достоверности доказательств (уровень достоверности доказательств) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	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 4.

Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	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 5.

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень убедительности рекомендаций	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)

Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

Порядки оказания медицинской помощи: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"

Информация о лекарственных средствах: https://grls.rosminzdrav.ru/

Прочие документы, с учетом которых разработаны клинические рекомендации:

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);
2. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
3. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников.
4. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. «Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения».
5. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-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».
6. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 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».
7. Приказ Минздрава России от 23.06.2020 № 617н «О внесении изменений в приложения № 1, 2 и 3 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации 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»
8. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

Приложение А3.1 Примеры формулировки диагнозов

Пищевая аллергия представляет собой патогенетический механизм формирования определенных заболеваний и/или симптомокомплексов, и соответственно, не является нозологическим диагнозом. Тем не менее, учитывая высокую этиологическую и клиническую значимость ПА в патогенезе ряда аллергических заболеваний, наличие ПА (при необходимости - с расшифровкой основных причинно-значимых аллергенов) целесообразно включать в полный клинический диагноз после обозначения основной нозологической формы.

- Атопический дерматит, распространенная форма, среднетяжелое течение, обострение. Пищевая аллергия (сенсибилизация к белку коровьего молока, белку пшеницы) (L27.2)
- Аллергическая крапивница. Пищевая аллергия (сенсибилизация к белкам куриного яйца, молока) Анафилаксия, вызванная пищевым продуктом (яйцом) (Т78.1)
- Аллергический гастроэнтерит. Пищевая аллергия (К52.2).

Приложение А3.2 Противопоказания для проведения кожных тестов

К основным противопоказаниям для проведения кожных тестов относятся обострения основного заболевания, острые инфекционные болезни, туберкулез, невозможность кооперации с пациентом; тяжелые хронические сердечно-сосудистые болезни; беременность; ВИЧ-инфекция (вирус иммунодефицита человека), анафилаксия в течение предыдущих 30 дней. На результаты кожных тестов оказывают влияние антигистаминные средства системного действия, трициклические антидепрессанты (неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов и ряд антипсихотических средств).

Перед проведением кожных тестов следует обязательно отменить антигистаминные средства системного действия на 3–7 дней в зависимости от препарата, в противном случае результаты исследования будут ложноотрицательными.

Прием трициклических антидепрессантов (Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов) прекращают за 1 мес. перед постановкой кожных тестов (накожные исследования реакции на аллергены), нанесение топических стероидов (АТХ D07 Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии) на кожу внутренней поверхности предплечья — место постановки кожных тестов — за 2 недели до тестирования, после лечения ГКС для системного применения (АТХ H02A Кортикостероиды системного действия) в дозе 50 мг/сут (по преднизолону**) в течение 7-10 дней – кожное тестирование следует отложить на 3-7 дней, при длительном их применении в дозе выше 10 мг/сутки – на 3 недели.

Не влияют (или оказывают крайне незначительный эффект) на результаты кожных тестов ГКС для системного применения (АТХ H02A Кортикостероиды системного действия) в низких дозах (до 10 мг/сут) при непродолжительном приеме, ингаляционные ГКС (Кортикостероиды), бронходилататоры (Селективные бета 2-адреномиметики, Адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами), Блокаторы лейкотриеновых рецепторов.

При уртикарном дермографизме и других формах хронической крапивницы возможен ложноположительный результат тестов.

Приложение А3.3. Перекрестная реактивность пищевых и непищевых источников аллергенов.

Таблица 1. Перекрестные реакции между основными не пищевыми аллергенами и пищевыми продуктами.

Аллергены не пищевого происхождения	Пищевые продукты, вызывающие перекрестные аллергические реакции
Пыльца березы	Яблоко, груша, морковь, вишня, слива, персики, укроп, грецкие орехи, миндаль, сырой картофель, шпинат, арахис, сельдерей, киви, анис, фенхель, кориандр, тмин, соя, хурма
Пыльца полыни	Сельдерей, картофель, морковь, фенхель, укроп, красный перец, кориандр, тмин, ромашка, анис, дыня, арбуз, семена подсолнечника, горчица, паприка
Пыльца подсолнечника	Подсолнечное масло, халва, ромашка, майонез, горчица, личи
Пыльца лебеды	Банан, дыня, персик (редко: нектарин, спаржа, киви, картофель, маслины, лук)
Латекс	Ананас, авокадо, банан, каштан, папайя, инжир, шпинат, картофель, помидоры, киви
Пыльца сорных, луговых трав	Мед и продукты пчеловодства, клубника
Пыльца сложноцветных	Подсолнечное масло, семечки, халва, арбуз, дыня, артишоки, цикорий, эстрагон, мед и продукты пчеловодства.
Пыльца амброзии	Дыня, арбуз, банан, мед, семена подсолнечника, халва
Шерсть, перхоть кошки	Свинина
Клещи домашней пыли	Ракообразные и моллюски
Грибковые аллергены	Перекрестная реактивность между альтернарией и шпинатом, маннитолом, культивируемыми грибами
Инсектные аллергены	Продукты пчеловодства

Таблица 2. Белки, обусловливающие наличие перекрестной сенсибилизации к аллергенам различного происхождения.

Аллергокомпонент	**Продукты и непищевые антигены, дающие перекрестные аллергические реакции**
Тропомиозин	Ракообразные (креветки, лобстеры, крабы, раки) Паукообразные (клещи домашней пыли) Насекомые (таракан) Моллюски (кальмар, устрицы)
Парвальбумин	Рыба (все виды), мясо земноводных
Бычий сывороточный альбумин	Молоко Говядина, баранина, оленина – в сыром виде.
Липидтранспортирующий белок (LTP)	Персики, абрикосы, сливы, яблоки, злаки, арахис, грецкий орех, миндаль, фисташки, брокколи, морковь, сельдерей, томаты, дыня, киви Пыльца полыни, платана, конопля.
Профилины	Персик, вишня (черешня), слива, сельдерей, пыльца березы, цуккини, латекс
Хитиназа I	Латекс, банан, авокадо, киви, каштан, папайя, томаты, черешня, маракуйя, манго, пшеница
Фенилкумаринбензилэфир-редуктаза Изофлаваноидредуктаза	Пыльца березы, яблоко, персик, апельсин, личи, клубника, хурма, цукини, морковь.

Приложение А3.4. Продукты, богатые гистамином и гистаминолибераторы

1. Пищевые продукты с высоким содержанием гистамина

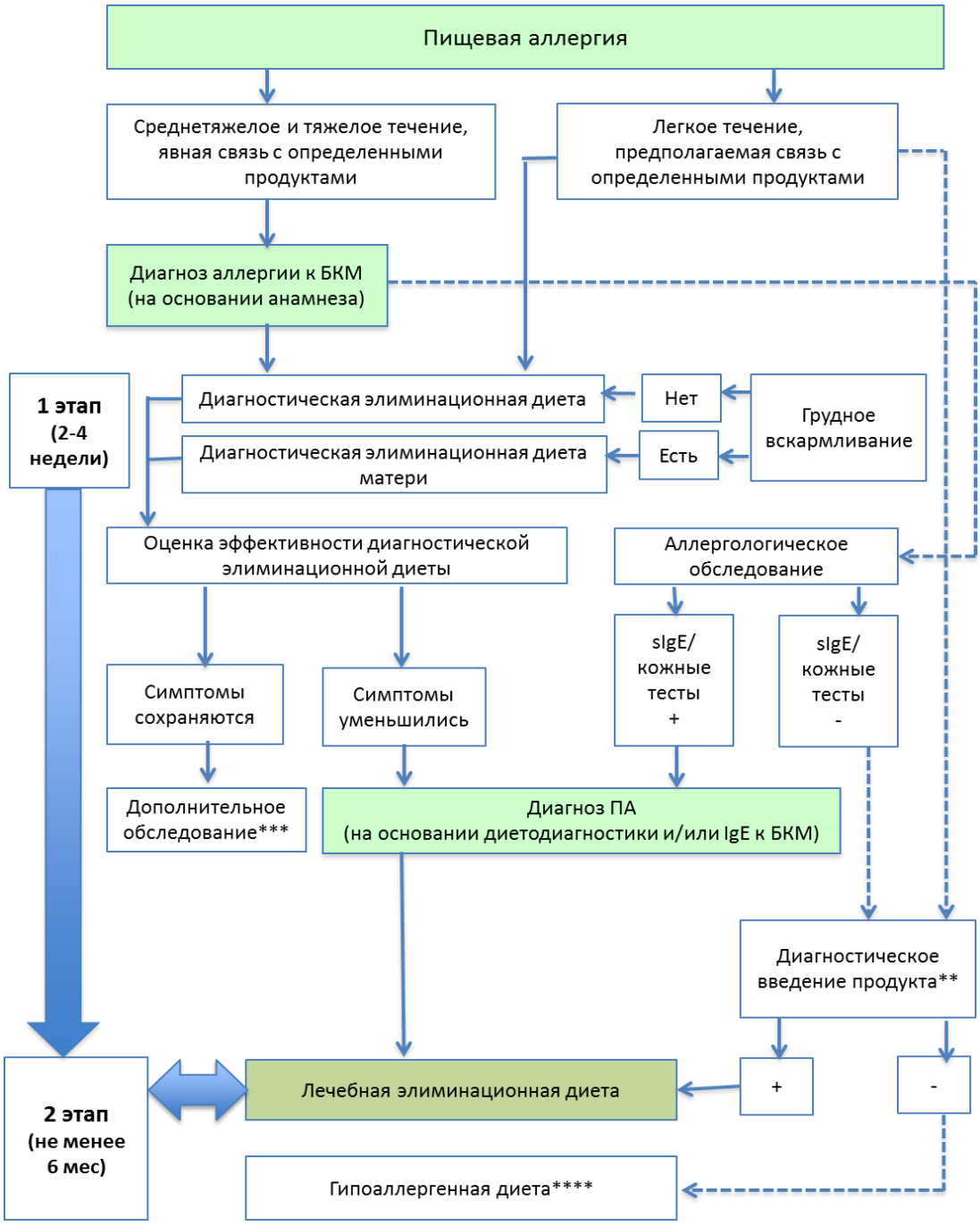
1.1. Нативные - томаты, шпинат, баклажаны; мясные субпродукты, морепродукты;

1.2. Консервированные и ферментированные мясные продукты, продукты глубокой переработки (ветчина, окорок, сосиски, колбасные изделия); ферментированные сыры; ферментированные напитки; квашеная капуста; консервированная рыба: тунец, скумбрия, анчоусы (хамса), копченая сельдь и икра;

2. Пищевые продукты – гистаминолибераторы: клубника, шоколад, яичный белок; специи; папайя, ананас; бобовые (горох, соя, чечевица, фасоль, арахис) за счет присутствующего лецитина; виноград, бананы и цитрусовые (лимоны, апельсины, мандарины), ананасы, помидоры, киви, орехи, алкогольные напитки и шоколад.

3. Пищевые добавки (Е-100-Е-518): аннато (Е160b), кармин (Е120), эритритол (ERT), гуаровая камедь (Е412), каррагинан, желатин, пектин (IIB), сульфиты и их производные, салицилаты, бензойная кислота (Е 210-219) и ее производные (Е 211– Е 219), а также тартразин (Е102), азо красители (Е102-124), глутамат натрия (Е621) , желирующие агенты, разрыхлители, увлажнители, эмульгаторы, усилители запахов, антиоксиданты, отделяющие субстанции, подсластители, субстанции для выпечки, усилители вкуса, модифицированные крахмалы, пеногасители, стабилизаторы, вкусовые приправы. Некоторые из них входят в состав жевательной резинки, леденцов и подобных изделий.

Приложение А3.5 Алгоритм диагностики и ведения пациентов с ПА на 1 этапе диетотерапии.



Примечание. * — при наличии клинических реакций отсутствие специфических IgE не исключает аллергии на пищевой белок, ** — при наличии тяжелых реакций в анамнезе и высоких уровней специфических IgE от диагностического введения продукта рекомендуется воздержаться; *** - следует оценить комплаенс (строгость соблюдения диеты), сенсибилизацию к более широкому кругу пищевых аллергенов, провести дифференциальную диагностику (см. выше); **** — молочные продукты на первом году жизни - в ограниченном объеме.

Приложение А3.6. Тактика ведения детей с ПА (в том числе с АБКМ) на 2 и 3 этапе диетотерапии.

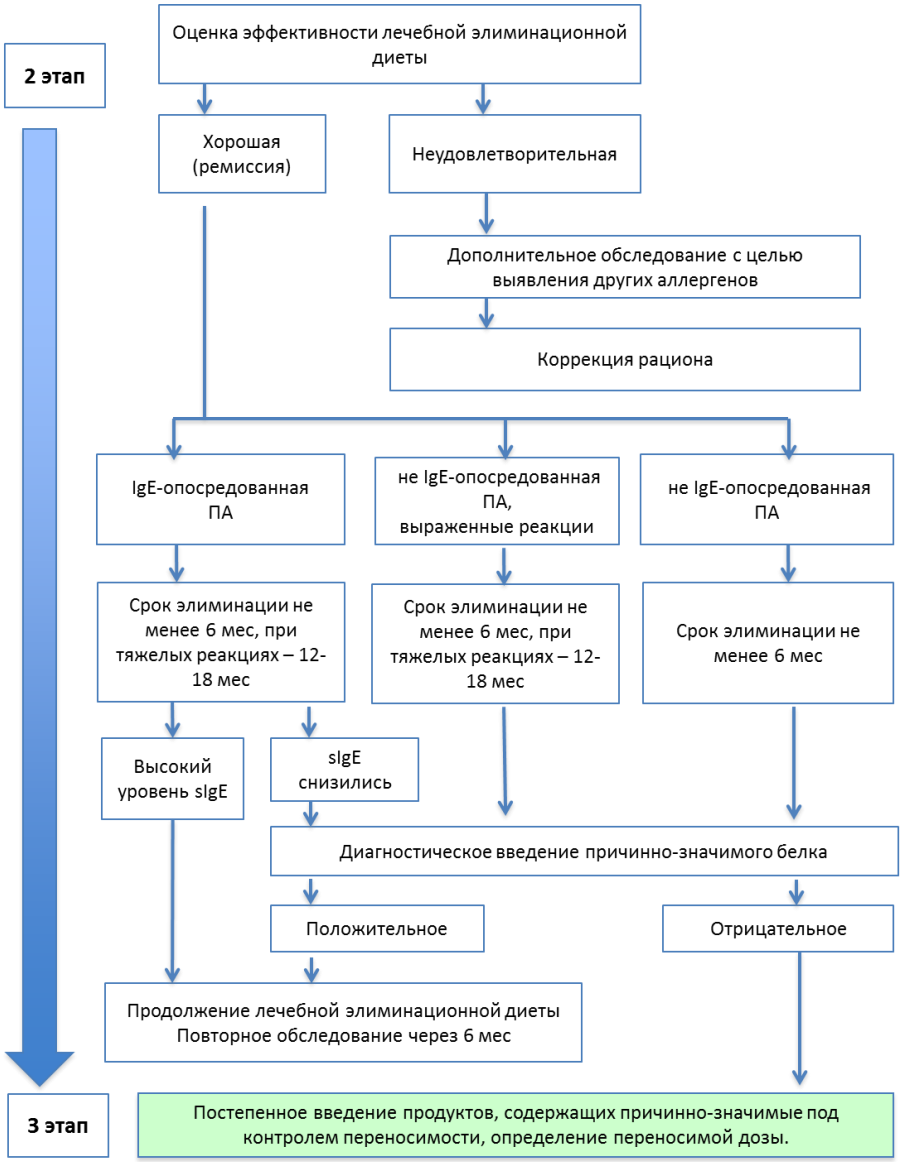


Рис. 1. Тактика ведения детей с ПА на 2 и 3 этапе диетотерапии.

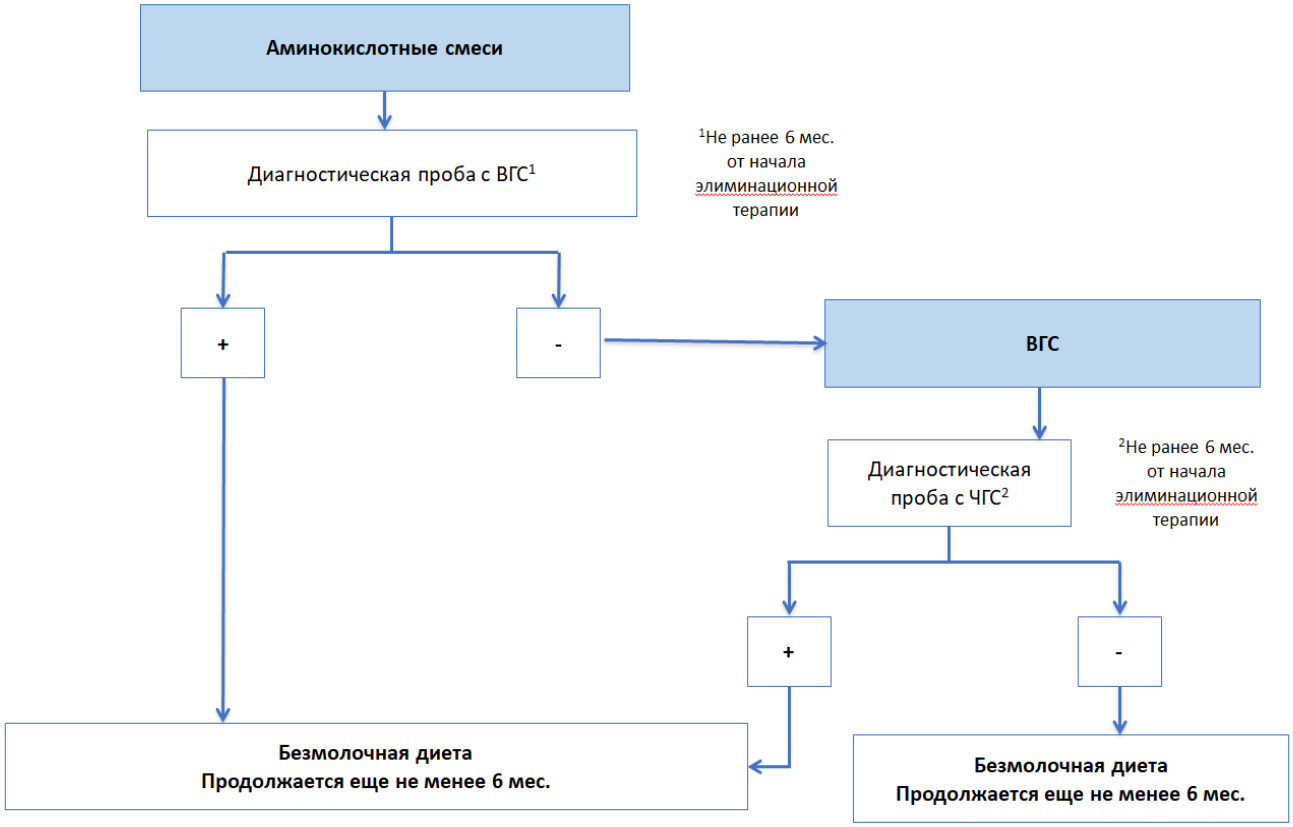


Рис. 2. Тактика ведения детей с АБКМ на 2 и 3 этапе диетотерапии [145].

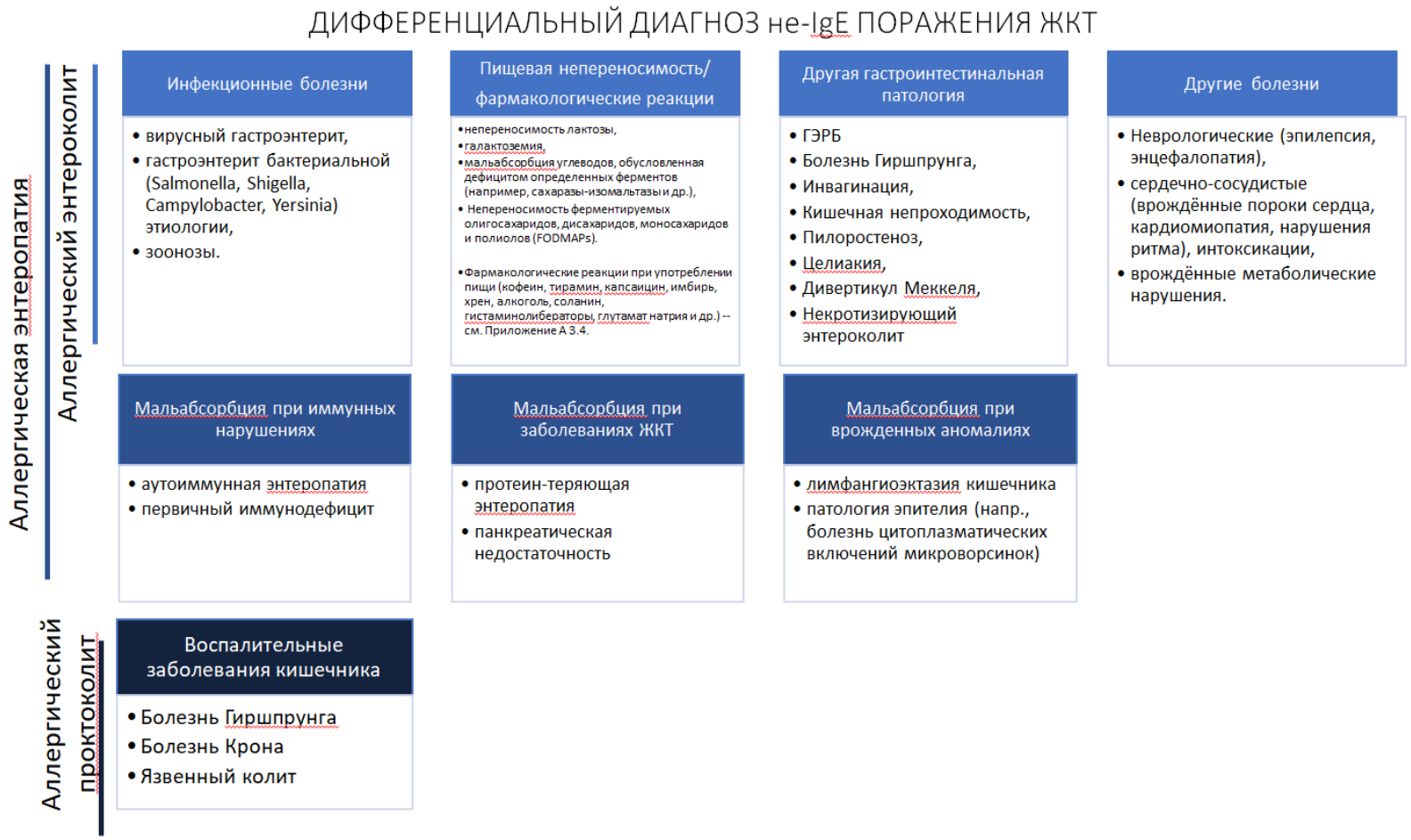


Рис.3. Дифференциальная диагностика при неIgE-обусловленных проявлениях ПА [145]

Приложение А3.7. Диетотерапия при ПА у детей раннего возраста, находящихся на грудном вскармливании

При ПА у детей, находящихся на естественном вскармливании, тактикой врача-педиатра является *сохранение грудного молока в питании ребенка в максимальном объеме*.

Степень ограничений и набор продуктов рациона матери должны быть индивидуальны и зависят в первую очередь от тяжести клинических проявлений аллергии у ребенка и аллергической патологии у матери. Коррекция рациона возможна и при подозрении на реакции неспецифической гиперчувствительности.

Для сохранения лактации матери должен быть составлен полноценный рацион и назначены препараты кальция (например, 1000 мг/сут в несколько приемов). С целью коррекции белковой части рациона и витаминно-минеральной обеспеченности матери могут быть использованы лечебные смеси на основе аминокислот.

Детям на грудном вскармливании с тяжелыми проявлениями ПА, которые невозможно купировать диетой матери (например, в сочетании с тяжелым атопическим дерматитом, или аллергический энтероколит, осложненные задержкой роста и/или гипопротеинемией и/или выраженной анемией) с лечебно-диагностической целью возможно временное исключение из питания грудного молока и назначение лечебной – аминокислотной – смеси на период от нескольких дней до 4 недель.

Приложение А3.8. Выбор лечебной смеси при аллергии к БКМ (при смешанном или искусственном вскармливании)

В настоящее время элиминационная диетотерапия — наиболее эффективная стратегия ведения детей с аллергией к белкам коровьего молока.

Необходимо исключить смеси на основе коровьего молока и прикорм, содержащий БКМ или другие, не модифицированные, молочные животные белки (например, козье, овечье молоко). При необходимости докорма используется ВГС сили смесь на основе **аминокислот**.

Если при приеме ВГС состояние не улучшается в течение 2 - 4 недель, рекомендуется перевод на питание на основе **аминокислот**.

Элиминационная диета с использованием лечебной смеси назначается на срок от 6 до 12 мес. индивидуально. Дети, у которых в анамнезе были тяжелые IgE-опосредованные реакции немедленного типа, могут оставаться на элиминационной диете до 12-18 мес., затем, после повторного определения титра специфических IgE и его нормальном значении, пробуют ввести продукт, содержащий белок коровьего молока.

Специализированные смеси для детей с аллергией к БКМ

Все лечебные смеси обогащены комплексом витаминов, макро- и микроэлементов и соответствуют требованиям по ингредиентному составу, биологической пищевой ценности, влиянию на физическое и психомоторное развитие детей.

Состав специализированных формул может отличаться; следует выбирать смеси с преобладанием пептидов размером менее 1200 Да, обогащенные дополнительными (функциональными) компонентами. Важно обращать внимание на следовые количества веществ в составе, которые могут в некоторых случаях оказаться клиническими значимыми.

Важным функциональным компонентом специализированных смесей являются олигосахариды, аналогичные по структуре олигосахаридам грудного молока. Олигосахариды грудного молока (ОГМ) - ключевые нутриенты, обладающие клинической эффективностью, в том числе пребиотической: защищая от воздействия патогенов, способствуют формированию иммунной системы, адекватному становлению микробиоты, развитию взаимосвязей нейроиммунного взаимодействия.

Галакто- и фруктоолигосахариды (ГОС/ФОС) также показали в исследованиях пребиотическое действие - бифидогенный эффект и положительное влияние на противоинфекционный иммунный ответ. Перспективным является применение синбиотиков (обогащение формулы одновременно пробиотиком и пребиотиками – ГОС/ФОС и ОГМ).

Содержание в смеси среднецепочечных триглицеридов существенно повышает усвояемость жирового компонента формулы, что может быть особенно актуально для

пациента с гастроинтестинальными проявлениями, в том числе тяжелыми, сопровождающимися мальабсорбцией.

В специализированной смеси важно наличие полиненасыщенных жирных кислот в смеси важно для правильного развития нервной системы и формирования когнитивных функций.

Аминокислотные смеси

Смеси, содержащие свободные аминокислоты как единственный источник азота, являются оптимальным выбором для детей, реагирующих на ВГС. Риск подобной реакции составляет менее 10% для всех грудных детей, страдающих аллергией к БКМ, однако, он может быть выше при наличии тяжелой энтеропатии, сопровождающейся гипопротеинемией и задержкой роста. Для данной категории больных аминокислотные смеси являются продуктами первого выбора. Все аминокислотные смеси имеют сбалансированный жировой и углеводный составы, обогащены необходимыми для детей витаминами и микроэлементами, однако имеют определенные вкусовые характеристики, иногда затрудняющие как ввод в питание такой формулы у детей более старшего возраста, так и ее длительное применение.

Аминокислотные смеси могут быть использованы как на короткий период для диагностики аллергии к молочным белкам, так и в качестве основы рациона для длительного применения у больных с ПА и у кормящих матерей детей, имеющих ПА к БКМ.

Соевые смеси

Соевые смеси не являются продуктами первого выбора в остром периоде ПА. Применение их в настоящее время возможно у детей с ПА с первых дней жизни с нетяжелыми проявлениями аллергии к БКМ при отсутствии гастроинтестинальных нарушений и сенсибилизации к белку сои.

Другие показания для назначения соевых смесей включают тяжелую персистирующую непереносимость лактозы, включая тяжелое поражение слизистой оболочки тонкого кишечника, редкие случаи наследственной (первичной) лактазной недостаточности и галактоземию, а также религиозные и этические ограничения для применения смесей на основе животного белка.

Применение соевых смесей возможно с целью коррекции белковой части гипоаллергенного рациона в периоде ремиссии при необходимости длительного соблюдения безмолочной диеты у больных с аллергией к БКМ.

Смеси на основе гидролизованного белка риса Формула на основе высоко гидролизованного протеина риса может быть безопасной для детей с аллергией к белкам коровьего молока.

Такая смесь может быть рассмотрена[2] на диагностическом этапе, в качестве метода лечения[12], а также у некоторых грудных детей, которые отказываются / не переносят ВГС, либо воспитываются в семьях вегетарианцев.

[2] В настоящее время смесь на основе высоко гидролизованного протеина риса недоступна на территории РФ.

Приложение А3.9 Алгоритм выбора лечебной смеси для детей с различными проявлениями аллергиии к белкам коровьего молока.

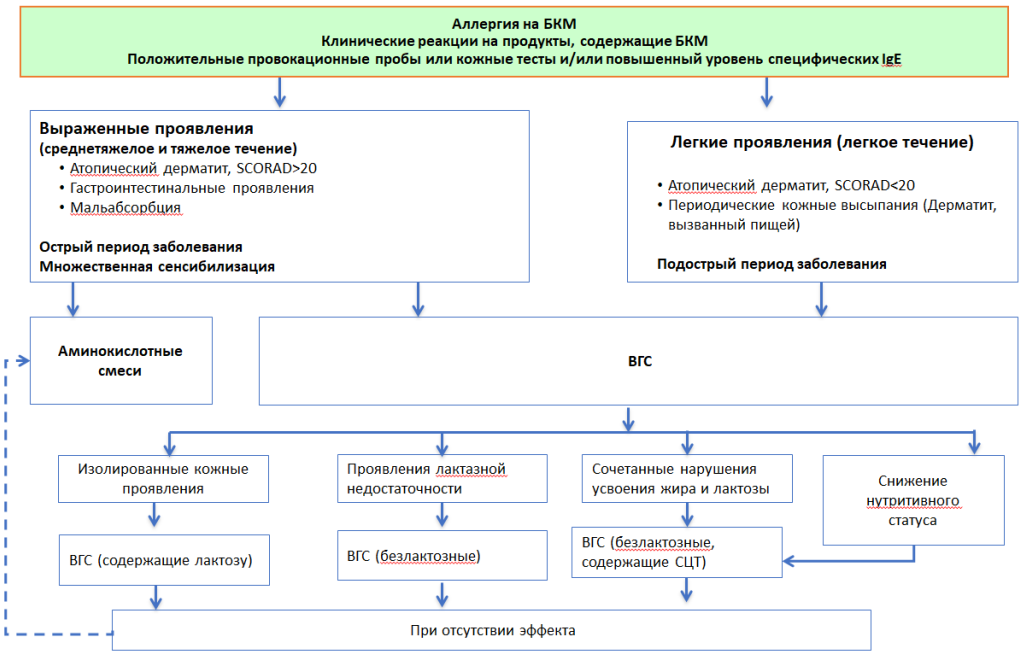
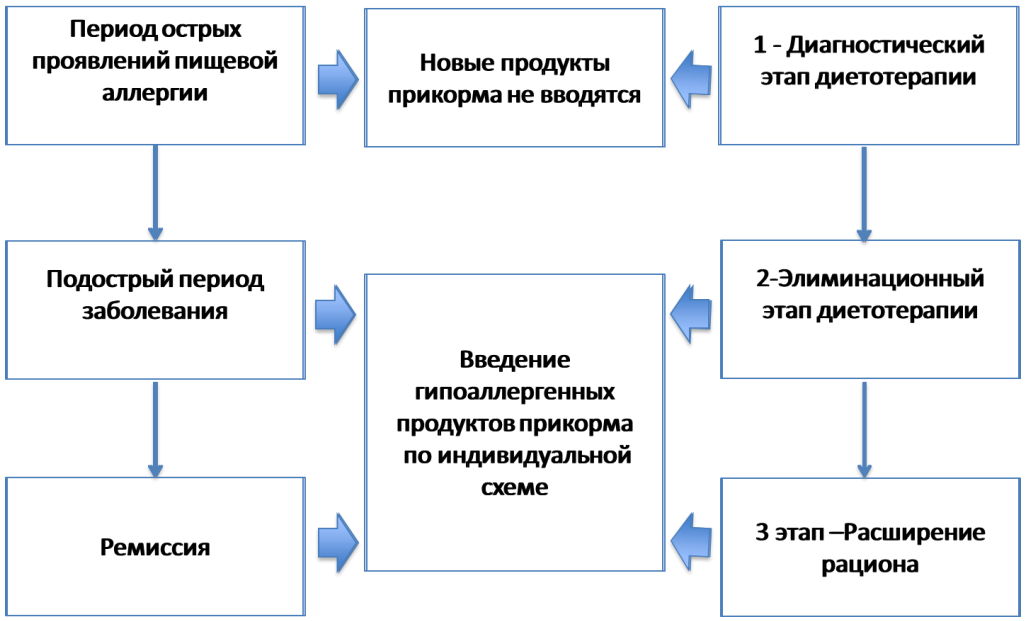


Рис. 1. Алгоритм выбора лечебной смеси у детей с аллергией к БКМ

Примечание. * - реакция на ВГС или отсутствие положительной динамики на фоне приема ВГС в течение нескольких недель, SCORAD (см. клинические рекомендации Атопический дерматит); СЦТ — среднецепочечные триглицериды.

Приложение А3.10. Принципы введения прикорма детям первого года жизни с ПА.

В связи с наличием широкого ассортимента лечебных смесей, рекомендуемые сроки назначения продуктов и блюд прикорма больным, страдающим ПА, практически не отличаются от таковых у здоровых детей. Современные представления *об оптимальном формировании пищевой толерантности* требуют введения продуктов прикорма в возрасте *не ранее 4 и не позже 6 месяцев*, у детей с ПА также рекомендуется ориентироваться на эти сроки. Однако в каждом конкретном случае вопрос о времени введения прикорма решается *индивидуально, с учетом готовности ребенка и формирования у него пищевого интереса*.



В зависимости от нутритивного статуса ребенка и характера стула первым прикормом может быть овощное пюре или безмолочная каша (при аллергии к БКМ). Чаще первым прикормом является монокомпонентное пюре из овощей: кабачков, патиссонов, цветной, белокочанной, брюссельской капусты, брокколи, тыквы.

При дефиците массы тела первым прикормом может быть каша, при наличии у ребенка аллергии к БКМ и пшенице – безмолочная и безглютеновая (гречневая, кукурузная, рисовая), затем вводятся овощи.

С целью коррекции белковой части рациона в питание ребенка вводят мясное пюре. Рекомендуется использовать специализированные детские мясные консервы или пюре домашнего приготовления из любого вида мяса. Пациентам с аллергией к БКМ можно начать с мяса кролика, индейки, свинины, курицы, конины. Пациентам с аллергией на куриный желток не следует первым вводить мясо курицы.

Первым фруктовым прикормом является пюре из яблок или груш. Введение фруктовых соков, морсов и компотов желательно отложить на более поздний возраст, так как они содержат большое количество сахара.

В целом цвет овоща или фрукта не имеет значения для введения его в рацион ребенка с ПА.

Каждый новый продукт вводят в питание ребенка постепенно. Предпочтение отдается монокомпонентным продуктам. Новый продукт впервые включается в рацион ребенка в количестве не более 5 мл (г), предпочтительно в утренние кормления, чтобы иметь возможность в течение дня оценить его переносимость (появление или усиление кожных высыпаний, изменение стула и т.п.). В случае отсутствия аллергической реакции объем нового продукта можно увеличить до соответствующего возрасту в течение 3-5 дней.

Приложение А3.11. Расширение рациона детям с ПА

На этапе расширения рациона детям с не-IgE-формой аллергии к БКМ и/или яичному белку, врач аллерголог-иммунолог может рекомендовать постепенное введение продуктов в рамках, так называемых «молочной» и «яичной» лестниц в домашних условиях. Суть метода заключается в пошаговом введении продуктов, начиная с их небольшого количества (размер горошинки), длительно термически обработанных, заканчивая объёмами большего размера и термически не обработанными. Интервал между ступенями составляет около 1-3 месяцев (но может быть и больше), при этом ребенок должен минимум 3 раза в неделю употреблять продукты, соответствующие определённой ступени лестницы. Если симптомы пищевой аллергии возникли на одной из ступеней лестницы, следует вернуться к предыдущей ступени и оставаться на ней минимум 1 мес.

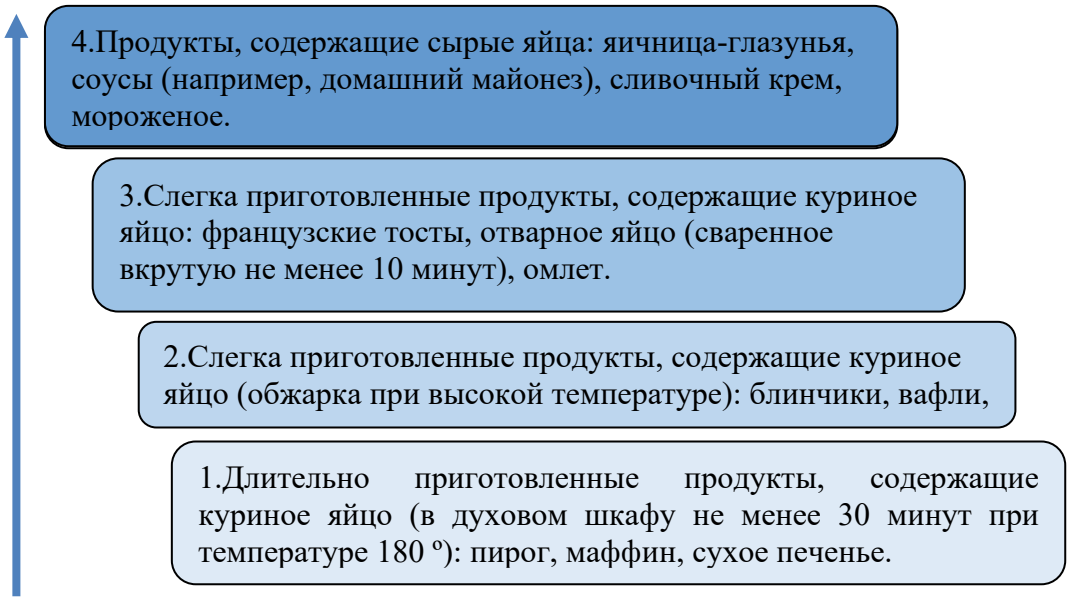


Рис.1. «Яичная лестница», ступени (адаптировано по [161]).

Яичная лестница представляет собой последовательное введение продуктов, содержащих белки куриного яйца (рис.1):

1. Ступень. Длительно приготовленные продукты, содержащие куриное яйцо (в духовом шкафу не менее 30 минут при температуре 180 º): пирог, маффин, сухое печенье.
2. Ступень. Слегка приготовленные продукты, содержащие куриное яйцо (обжарка при высокой температуре): блинчики, вафли, котлеты.

3. Ступень. Слегка приготовленные продукты, содержащие куриное яйцо: французские тосты, отварное яйцо (сваренное вкрутую не менее 10 минут), омлет.

4. Ступень. Продукты, содержащие сырые яйца: яичница-глазунья, соусы (например, майонез), сливочный крем, мороженое.

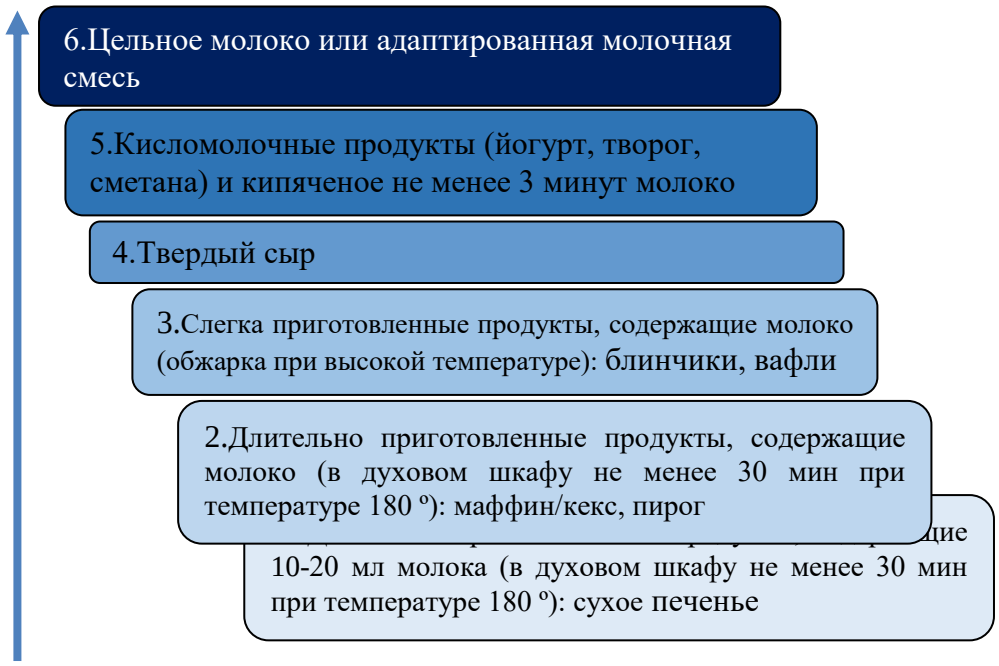


Рис. 2. Молочная лестница, ступени (адаптировано по [160])

Молочная лестница представляет собой последовательное введение продуктов, содержащих белки коровьего молока (рис.2):

1. Ступень. Длительно приготовленные продукты, содержащие 10-20 мл молока (в духовом шкафу не менее 30 минут при температуре 180 º): сухое печенье.

2. Ступень. Длительно приготовленные продукты, содержащие молоко (в духовом шкафу не менее 30 минут при температуре 180 º): маффин, пирог.

3. Ступень. Слегка приготовленные продукты, содержащие молоко (обжарка при высокой температуре): блинчики, вафли.

4. Ступень. Твердый сыр или сыр в пицце.

5. Ступень Кисломолочные продукты (йогурт, творог, сметана) и кипяченое не менее 3 минут молоко.

6. Ступень. Цельное молоко или адаптированная молочная смесь.

Дети в возрасте старше одного года с длительным течением ПА могут нуждаться в длительном исключении определенного спектра продуктов из питания, что может приводить к развитию *дефицита* различных пищевых веществ.

Таблица.1.
Продукты, наиболее часто исключаемые из рациона больных с ПА и возникающие при этом дефициты макро- и микронутриентов

Группы продуктов	Дефицит нутриентов в рационе
Молоко, творог, Кисломолочные продукты	Животный белок, кальций, витамины A, D, B_2
Рыба и морепродукты	Животный белок, ω-3 жирные кислоты, йод, витамины A, D, группы B
Куриные яйца	Животный белок, жиры, фосфолипиды, витамины B_1, B_2, B_{12}, C, D, E, A
Злаки (каши, макаронные и кондитерские изделия, хлеб)	Растительный белок, селен, витамины группы B, токоферол

Белковая часть рациона формируется в основном за счет мясных продуктов. В сложных случаях для коррекции рациона могут быть использованы специализированные продукты для детей старше года – *смеси на основе гидролизата молочного белка* или *аминокислотные смеси*, которые также позволяют частично компенсировать микронутриентный состав рациона (однако, данный подход реализовать у старших детей затруднительно вследствие вкусовых особенностей перечисленных смесей).

Наиболее сложной стороной адаптации рациона является коррекция его микронутриентного состава: содержания витаминов, минеральных веществ, незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот и др.

При длительном соблюдении безмолочной диеты ребенку должны дополнительно назначаться препараты кальция в виде монопрепаратов или в сочетании с препаратом группы Витамин D и его аналоги. В тех случаях, когда из питания исключена рыба, у детей старше года для обеспечения потребности в ПНЖК класса ω-3 используются нутрицевтики или лекарственные препараты морского или растительного происхождения (под контролем переносимости). Жировые нутрицевтики могут назначаться в период ремиссии в возрастных дозировках (0,8-1,6 г/сутки) курсами 30-40 дней.

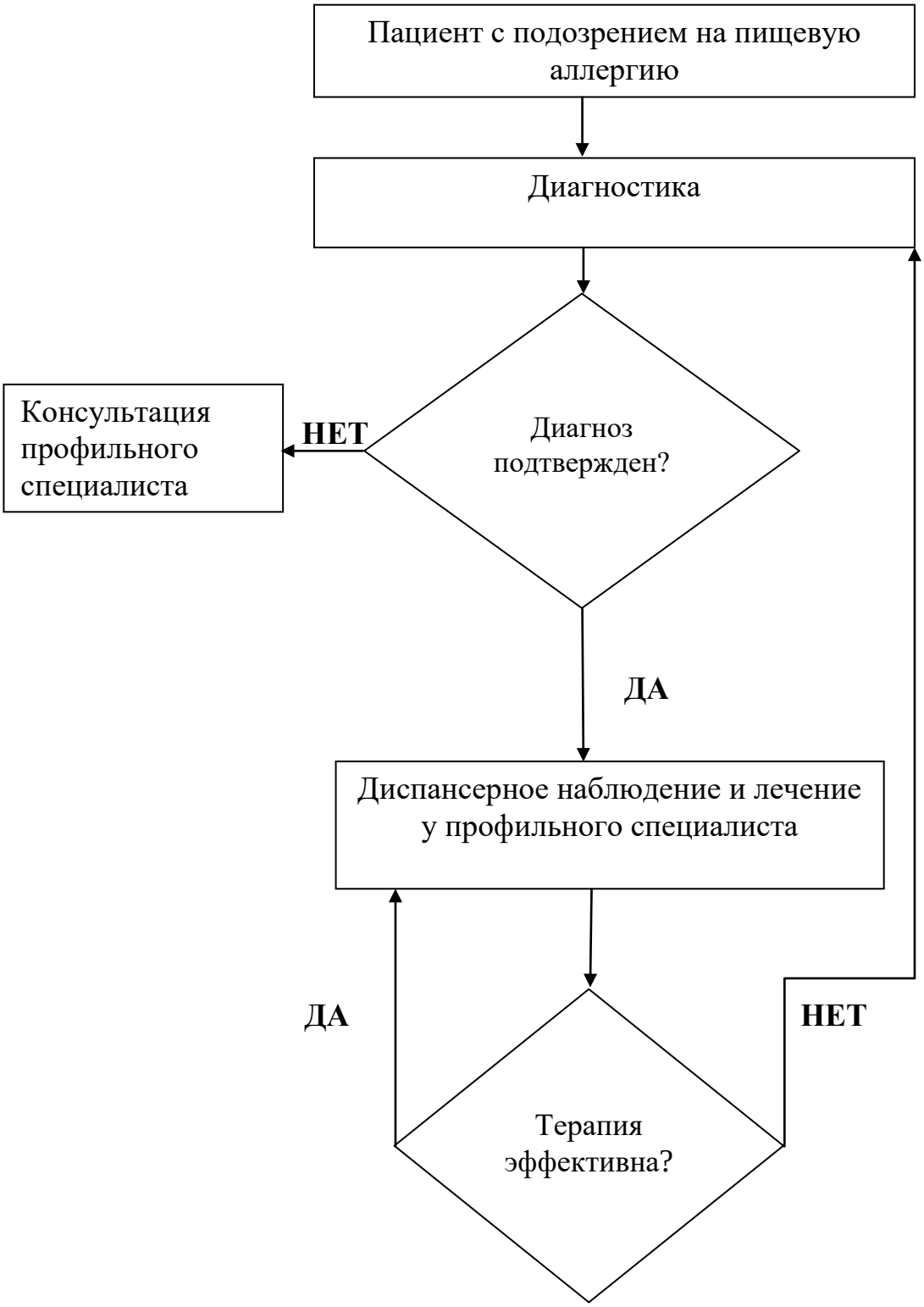
В периоде ремиссии по показаниям проводят витаминотерапию с использованием современных монопрепаратов по показаниям.

Приложение А3.12. Расшифровка примечаний

…** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «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» (в актуальной редакции)

#... - применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет;

Приложение Б. Алгоритм диагностики и ведения пациентов с ПА



Приложение Б1. Алгоритмы ведения детей с АБКМ и риском ее развития

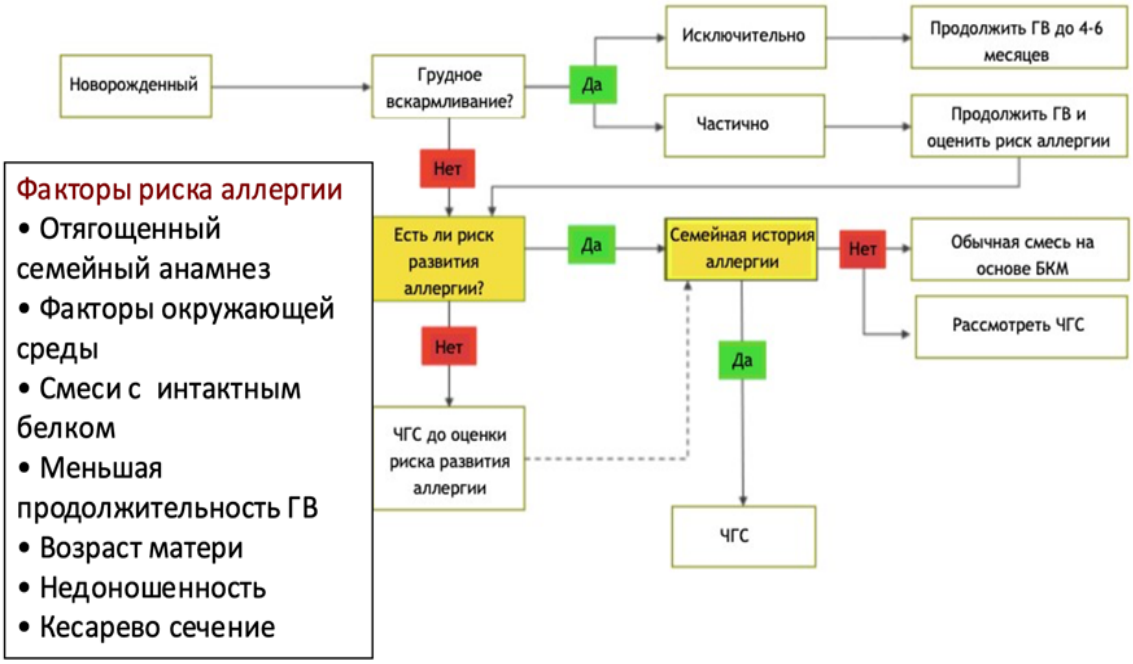


Рис. 1. Выбор смеси у детей группы риска по развитию аллергии
(Адаптировано из [130]**)**

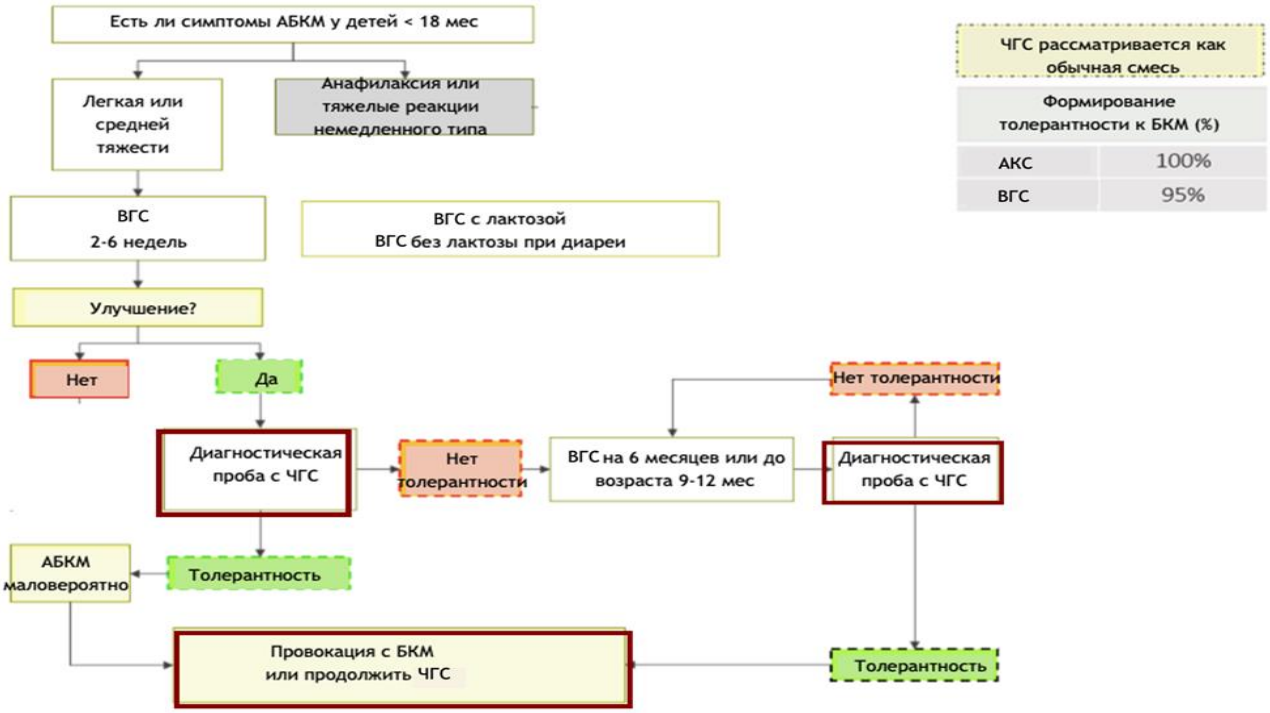


Рис. 2. Алгоритм ведения детей с АБКМ легкого и среднетяжелого течения – контроль формирования толерантности к БКМ и расширение рациона
(Адаптировано из [130]**)**

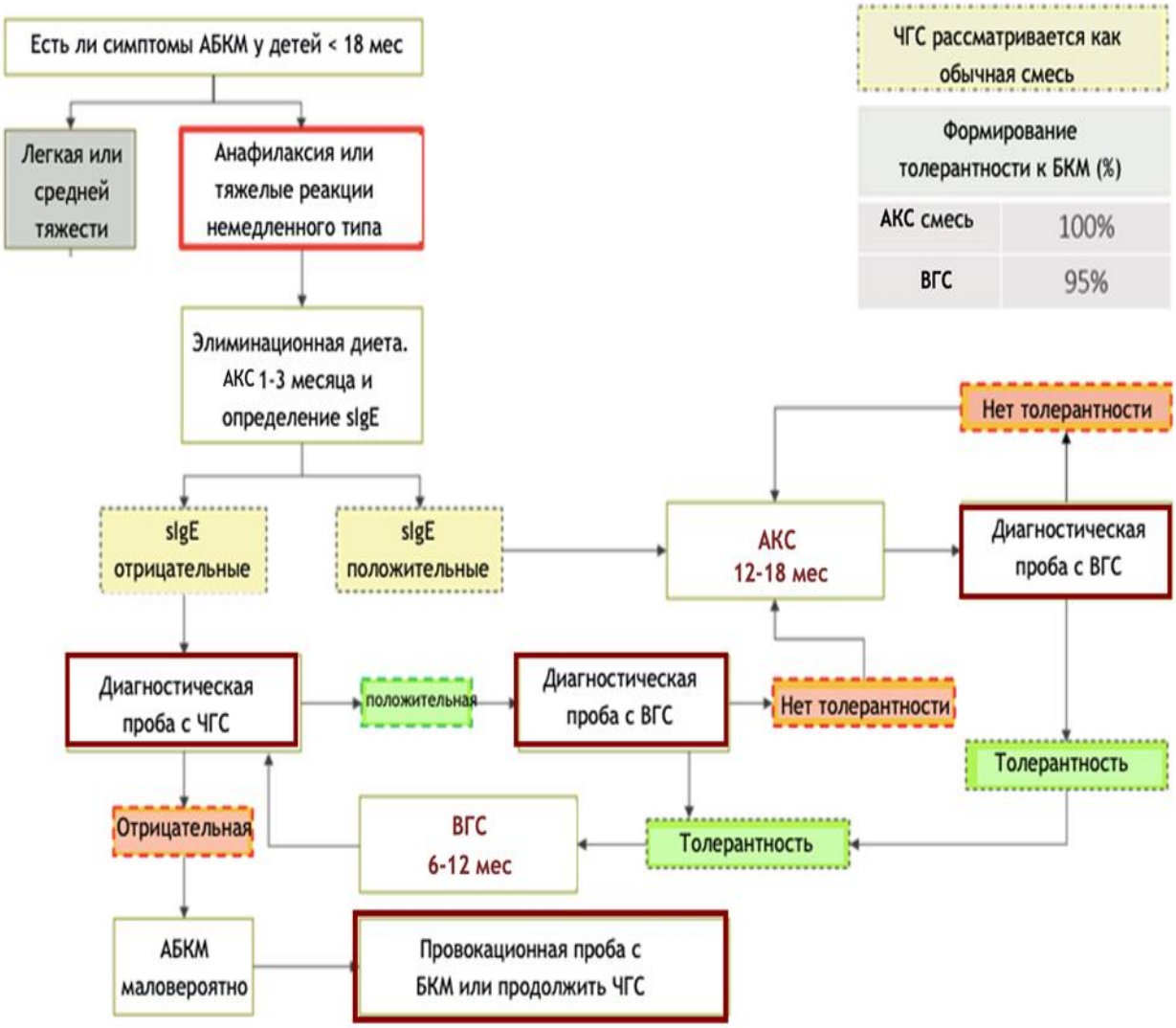


Рис. 3. Алгоритм ведения детей с АБКМ тяжелого течения – контроль формирования толерантности к БКМ и расширение рациона
(Адаптировано из [130]**)**

Приложение В. Информация для пациентов

Неблагоприятные реакции на пищу

Причины неблагоприятных реакций на пищу могут быть различны: аллергия, дефициты ферментов желудочно-кишечного тракта, токсины или бактериальное загрязнение продуктов.

Пищевая аллергия чаще встречается у детей, чем у взрослых и может проявляться самыми разнообразными симптомами: от легких до потенциально опасных для жизни. Пищевую аллергию может вызвать любой растительный или животный белок, но самой частой причиной ПА у детей являются: коровье молоко, куриное яйцо, пшеница, орехи, арахис, рыба, морепродукты, соя. При этом овощи и фрукты у детей раннего возраста являются наиболее редкой причиной ПА, но могут вызывать местные реакции на коже из-за раздражающего действия своего сока. Такие реакции зачастую неправильно интерпретируются как симптом ПА. Следует помнить, что яркоокрашенные овощи и фрукты не являются более аллергенными в сравнении с такими же, но более светлой окраски. Аллергия на косточковые фрукты и некоторые овощи возникает только у детей с перекрестной пищевой аллергией на пыльцу растений – поллинозом и сопровождается локальным зудом рта, першения в горле, легким отеком после употребления продукта. Как здоровые, так и дети, имеющие различные аллергические болезни (например, атопический дерматит или аллергический ринит и д.), могут быть чувствительны к продуктам, содержащим в большом количестве биогенные амины (гистамин, тирамин) или способствующим их бурному выбросу в коже: ферментированные продукты (например, квашения капуста), выдержанные сыры, копченные или консервированные продукты (например, рыба, мясо), цитрусовые, шоколад и др. В этом случае реакции носят дозозависимый характер, никогда не являются жизнеугрожающими и, зачастую, родители сами могут подобрать количество продукта, не вызывающего реакции у ребенка.

Пищевая аллергия вызывает широкий диапазон симптомов:

Таблица 1. Проявления ПА.

Органы и системы органов	**Симптомы ПА**
Кожа	- острая крапивница, ангиоотек, зуд, резкое покраснение кожи, зуд ушей и ладоней
Желудочно-кишечный тракт	- зуд рта и горла (отек слизистых), тошнота, рвота, боли в животе и диарея
Респираторный тракт	- бронхиальная обструкция (свистящее дыхание, кашель, затрудненное дыхание, одышка)

	- стридор в результате отека гортани (осиплость голоса, затрудненный вдох, цианоз) - острый ринит (ринорея, чихание, зуд, заложенность)
Глаза	- покраснение конъюнктивы зуд, слезотечение
Сердечно-сосудистая система	- потеря сознания, холодный пот, бледность, тахикардия, гипотония, шок
Нервная система	- беспокойство, «ощущение надвигающейся гибели», изменение поведения, апатия, вялость, судороги, потеря сознания

Пищеварительная система. При аллергии к пище могут присутствовать следующие симптомы:

- зуд или отек губ, языка, неба и горла, боли в животе, рвота или разжиженный стул;
- колики у младенцев (не частая причина аллергии); запоры с мягким стулом;
- плохой аппетит, хроническая диарея, рвота, отсутствие прибавки в весе и отставание в росте.

Кожа. Острая крапивница и ангиоотек – это частые симптомы пищевой аллергии, возникающие от нескольких минут до 2-х часов после приема причинно-значимого продукта. Среднетяжелый и тяжелый атопический дерматит в младенчестве может быть связан с пищевой аллергией в 30-40% случаев. Дерматит, который купируется местными противовоспалительными препаратами в период продолжения введения продукта, – не связан с ПА.

Нос, глаза и легкие. Покраснение, зуд век и слезотечение, а также затруднение носового дыхания и зуд в носу, водянистый насморк и чихание могут быть симптомами пищевой аллергии лишь в случае остро возникших симптомов и чаще всего в рамках анафилактической реакции. Длительно существующие симптомы изолированного аллергического ринита/конъюнктивита почти никогда не связаны с пищевой аллергией.

При наличии перекрестной аллергии между пыльцой и растительной пищей (например, фрукты, овощи, орехи) возможны острые проявления аллергического ринита и конъюнктивита в течение нескольких минут после употребления продукта (например, зуд полости рта и слизистое отделяемое из носа при употреблении яблок у детей с поллинозом).

Анафилаксия является самой серьёзной аллергической реакцией, вовлекающей в процесс 2 и более системы органов (например, крапивница и удушье или отек лица в сочетании с рвотой). Наиболее тяжелым и потенциально летальным ее проявлением является анафилактический шок, который проявляется резким снижением давления и потерей сознания. Если вовремя не начать лечение, анафилактический шок может привести к смерти. Основным средством

лечения любого проявления анафилаксии, даже не тяжелого, является эпинефрин в виде инъекции.

Диагностика ПА

Диагностика пищевой аллергии проводится с использованием методов исследования, отвечающих требованиям доказательной медицины и основана прежде всего на анамнезе (истории заболевания). Прежде, чем пойти к врачу с жалобами на те или иные симптомы, необходимо подготовить четкую информацию о вероятных причинно-значимых продуктах, вызвавших аллергическую реакцию. **Тщательно подготовленный анамнез родителями/законными представителями существенно облегчит работу врачу, улучшит сотрудничество между пациентом и врачом, и, соответственно, повысит качество оказания медицинской помощи.**

- Важным методом диагностики является *диагностическая элиминационная диета* с исключением вероятного причинно-значимого продукта на срок от 2-х недель до 1 месяца и последующим его введением для уточнения возобновления симптомов (кроме случаев тяжелой ПА и анафилаксии, а также энтероколита, вызванного пищевыми белками).
- *Кожное тестирование.* Для кожного тестирования используют пищевые аллергены, представленные экстрактами пищевых продуктов, и в некоторых случаях самими продуктами.
- *Лабораторные исследования.* Для уточнения характера аллергии проводится определение в крови специфических иммуноглобулинов класса Е к пищевым антигенам. Однако, следует подчеркнуть, что отрицательные результаты данного теста не исключают ПА у пациента. **Определение специфических IgG (анализ на «пищевую непереносимость») не является методом диагностики пищевой аллергии!**

В некоторых случаях при доступности метода – назначают исследование тест активации базофилов с подозреваемыми аллергенами.

Лечение пищевой аллергии

На сегодняшний день нет лекарства от ПА. У большинства детей симптомы проходят самостоятельно к школьному возрасту или ранее вследствие развития иммунной толерантности к пище.

- Диета с исключением причинно-значимого продукта (элиминационная диета) – основное средство для предотвращения симптомов ПА. В тех случаях, когда исключено несколько пищевых продуктов, необходима консультация врача-диетолога для определения сбалансированности и адекватности питания.

Важно! *Вопрос о повторном введении ранее исключенного продукта по истечении срока элиминационной диеты решается врачом-аллергологом-иммунологом строго в соответствии с жалобами, клинической картиной и результатами проведенного обследования.*

- Симптоматическая терапия. Назначается врачом на основании проявлений заболевания.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не применяются

«Утверждаю»
Президент МОО «ЕАОИБ»
Ю.В. Лобзин

«Утверждаю»
Исполнительный Директор МОО «АВИСПО»
В.В. Волжанин

Клинические рекомендации

Вирусные менингиты у детей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: @ **A87.0, A87.1, A87.2, A87.8, A87.9, B00.3, B05.1, B26.1, B01.0, B02.1, G02.0, G03.9.**

Возрастная группа: **дети**

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» (МОО «ЕАОИБ»)
- Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (МОО «АВИСПО»)

Оглавление

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

1.3 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....13

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....14

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 16

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....21

2.1 Жалобы и анамнез 22

2.2 Физикальное обследование 23

2.3 Лабораторные диагностические исследования 24

2.4 Инструментальные диагностические исследованния....28

2.5 Иная диагностика 29

Дифференциальная диагностика ВМ. 31

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 34

3.1 Режим и диета. 35

3.2. Консервативное лечение....35

3.3 Хирургическое лечение 40

3.4 Иное лечение. 41

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.....41

5.1. Специфическая профилактика ВМ.....42

5.2. Неспецифическая профилактика 43

5.3. Диспансерное наблюдение. 43

6. Организация оказания медицинской помощи 43

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния).....44

Критерии оценки качества медицинской помощи 46

Список литературы.....45

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....55

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 57

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....62

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 72

Приложение В. Информация для пациента 73

Приложение Г1-Г N. Шкалы оценки, опросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....75

Список сокращений

АСВП – акустические стволовые вызванные потенциалы

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВИ – взвешенное изображение

ВМ – вирусный менингит

ВП – вызванные потенциалы

ВЧГ – внутричерепная гипертензия

ДНК – дезоксинуклеиновая кислота

ДТ- МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

ЕД - единицы

ЗВП – зрительные вызванные потенциалы

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

ИП-импульсная последовательность

ИФА - иммуноферментный анализ

КОС – кислотно-основное состояние

КЩР – кислотно-щелочной раствор

ЛФК – лечебная физкультура

МЕ – международная единица

МКБ-Х –международная классификация болезней (Х пересмотра)

МНО - международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты и противоревматические препараты

НСГ – нейросонография

ОГМ – отек головного мозга

ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция

ОРИТ – отделение реанимации/интенсивной терапии

ПТИ - протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РН – реакция нейтрализации

РНК- рибонуклеиновая кислота

РСК – реакция связывания комплемента

ЦВД – центральное венозное давление

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЭКГ - электрокардиография, регистрация электрокардиограммы, расшифровка, описание и интерпретация электрогардиографических данных, мониторирование электрокардиографических данных

ЭНМГ – электронейромиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

DTI – diffuse tract imaging – диффузионная трактография

DWI – diffuse weighted imaging – диффузионно тензорное изображение

FLAIR – режим МРТ с подавлением сигнала от свободной жидкости

IgG – иммуноглобулин G

IgM – иммуноглобулин M

SWI - susceptibility weighted imaging – изображения, взвешенные по неоднородности магнитного поля

в/в – внутривенно

в/м – внутримышечно

Термины и определения

Алиментарный механизм передачи инфекции — механизм передачи инфекции, при котором проникновение возбудителя в восприимчивый организм происходит через рот, главным образом при заглатывании пищи (алиментарный путь).

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.

Зооантропонозы – инфекционные заболевания, развивающиеся у человека в результате взаимодействия с популяцией животных, в которой циркулирует возбудитель.

Инструментальная диагностика – диагностика с использованием различных приборов, аппаратов и инструментов для обследования пациента.

Исходы заболеваний - медицинские и биологические последствия заболевания.

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.

Лабораторная диагностика - совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специального оборудования.

Менингит - группа заболеваний, характеризующихся воспалением оболочек головного и спинного мозга (в основном мягкой и паутинной).

Нозологическая форма - совокупность клинических, лабораторных и инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать заболевание (отравление, травму, физиологическое состояние) и отнести его к группе состояний с общей этиологией и патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению и коррекции состояния.

Осложнение заболевания - присоединение к заболеванию синдрома нарушения физиологического процесса; - нарушение целостности органа или его стенки; - кровотечение; - развившаяся острая или хроническая недостаточность функции органа или системы органов.

Паранеопластический синдром - клинико-лабораторные проявления злокачественной опухоли, обусловленное неспецифическими реакциями со стороны

различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ, а не её локальным или метастатическим ростом.

Пациент - физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.

Симптом - любой признак болезни, доступный для определения независимо от метода, который для этого применялся.

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.

Сопутствующее заболевание - заболевание, которое не имеет причинно-следственной связи с основным заболеванием, уступает ему в степени необходимости оказания медицинской помощи, влияния на работоспособность, опасности для жизни и здоровья и не является причиной смерти.

Трансмиссивный механизм передачи инфекции - механизм передачи инфекции, при котором возбудитель инфекции находится в кровеносной системе и лимфе, передается при укусах переносчиков: укусе кровососущего членистоногого (насекомого или клеща). При этом пути передачи переносчик переносит возбудителя непосредственно от источника инфекции к восприимчивому организму.

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.

Уровень достоверности доказательств - отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Цереброспинальная жидкость (синоним спинномозговая жидкость, ликвор) - биологическая жидкость, постоянно циркулирующая в желудочках головного мозга, ликворопроводящих путях и субарахноидальном пространстве головного и спинного мозга.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Вирусный менингит (ВМ) – это полиэтиологичное вирусное заболевание, характеризующееся серозным воспалением в оболочках головного мозга с преобладанием гипертензионно-гидроцефального синдрома [1].

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

Вирусные менингиты у детей могут развиваться при любых вирусных инфекционных заболеваниях, протекающих с вовлечением в патологичекий процесс нервной системы, и являются результатом поражения оболочек мозга в результате нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Наиболее частыми этиологическими причинами ВМ являются инфекционные заболевания, вызванные энтеровирусами, герпесвирусами, реже, аденовирусом, вирусами кори, эпидемического паротита, гриппа. Вакцинация позволяет сократить вероятность развития неврологических осложнений на фоне инфекционного процесса, однако, при наличии отягощающих факторов возможна диссеминация вирусов с поражением оболочек головного мозга [1,2].

Объем, уровень поражения, клиническая картина зависят и от особенностей вируса.

ВМ, вызванный энтеровирусами чаще всего обусловлен такими серотипами, как: Коксаки А (типы 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10), Коксаки В (типы 1-6), ECHO (кроме серотипов 12, 24, 26, 29, 33, 34), энтеровирусами 70 и 71 серотипов. Энтеровирусы являются РНК-содержащими агентами, имеющие большую тропность к серому веществу передних рогов спинного мозга [1,2,3,4,5].

Аденовирус является одним из ДНК-содержащих вирусных агентов, вызывающих ВМ у 0,1% детей [1,6]. Для этого инфекционного агента характерна тропность к эпителию дыхательных путей, кишечника и конъюнктивы, а также способность поражать лимфоидную ткань. Поражение оболочек мозга чаще является вторичным и происходит при генерализации инфекционного процесса [1,6].

Возбудитель острого лимфоцитарного хориоменингита (синонимы: острый серозный менингит Армстронта, острый лимфоцитарный доброкачественный менингит) относится к семейству Arenaviridae, имеет сферическую форму, содержит однонитевую РНК, состоящую из двух компонентов. Вирус обладает цитопатогенным действием,

устойчив к антибиотикам, низким температурам, быстро погибает при кипячении, чувствителен к ультрафиолетовым и прямым солнечным лучам, эфиру, pH среды ниже 6,0. В основе патогенеза лежит тропность аренавируса к мягким мозговым оболочкам, сосудистым сплетениям желудочков мозга.

Вирус клещевого энцефалита редко вызывает ВМ, является РНК-содержащим и относится к семейству Flaviridae, роду Flavivirus, входящему в семейство тогавирусов экологической группы арбовирусов. В настоящее время выделяют три основных подтипа возбудителя - Дальневосточный, Европейский и Сибирский и еще 2 подтипа, которые были открыты недавно– Байкальский и Гималайский. Известен выраженный тропизм вируса клещевого энцефалита к двигательным нейронам продолговатого и спинного мозга, что, в большинстве случаев и предопределяет характер клинических проявлений болезни.

ВМ, вызванный вирусом эпидемического паротита, встречается достаточно редко, примерно в 10% случаев паротитной инфекции. Возбудитель является РНК-содержащим вирусом из семейства Paramyxoviridae и характеризуется гемагглютинирующими, гемолизирующими, нейраминидазными и симпластообразующими свойствами, а также тропностью к оболочкам мозга. Культивирование вируса паротита возможно на куриных эмбрионах и культурах клеток (первично-трипсинизированные культуры клеток, клетки перевиваемых линий), что и лежит в основе лабораторной диагностики этиологии заболевания. Дикий вирус эпидемического паротита не имеет антигенных вариантов. Возбудитель паротита обнаруживается в слюне за 3-4 дня до начала заболевания и продолжает выделяться в окружающую среду со слюной и с мочой 8-10 дней и более.

Герпесвирусы являются одними из самых частых этиологических агентов, вызывающих поражения нервной системы в виде энцефалитов, менингоэнцефалитов, однако, изолированные ВМ без поражения вещества головного мозга редки. Самыми частыми герпесвирусами, вызывающими ВМ являются ДНК-содержащие вирусы простого герпеса 1, 2 и 3 типов. Несмотря на нестойкость вирусов в окружающей среде, они отличаются удивительной способностью реплицироваться в организме человека и тропностью к коже и слизистым оболочкам, в меньшей степени - к нервной ткани. Вирус варицелла зостер, вызывающий при первичной инфекции ветряную оспу, а при реинфекции – опоясывающий лишай, обладает способностью к длительной персистенции, в основном в дорсальных спинномозговых ганглиях. Вирусы простого герпеса 1,2 типа наиболее часто персистируют в ганглиях тройничного нерва и крестцового отдела, вирусы ветряной оспы - в ганглиях, иннервирующих зоны кожи, наиболее пораженные при первичной инфекции (ветряной оспе). Развитие клиники ВМ возможно, как в случае моно-, так и при наличии

сочетанной герпесвирусной инфекции, (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса 6 типа).

Развитие коревого менингита является крайне редкой ситуацией и возможно у непривитых детей и лиц с иммунодефицитами. Вирус кори содержит РНК и способен поражать как оболочки, так и вещество головного и спинного мозга, периферические нервы. Особенностью этого инфекционного агента при поражении нервной системы является возможность длительной перситенции вируса – до 1 года и более [1,7].

ВМ могут развиваться и при ОРВИ различной этиологии, однако, протекают преимущественно в виде менингоэнцефалита [1-5].

Отсутствие вакцинации против управляемых инфекций значительно повышает риск развития осложнений, в том числе, со стороны нервной системы.

Патогенез. Инфекционное поражение центральной нервной системы (ЦНС) как в виде менингита, так и менингоэнцефалита при любой вирусной инфекции происходит либо в результате прямого гематогенного распространения вирусов, либо путем аксонального транспорта из периферических нервов в вещество мозга, что чаще характеризуется развитием клиники энцефалита или менингоэнцефалита. Возможно распространение вирусов через экстрацеллюлярные щели между клетками и отростками ЦНС (дендритами, аксонами, глией), по аксональным и дендритным отросткам, а при воспалении переносятся подвижными лейкоцитами. Все эти способы распространения вирусов могут быть задействованы одновременно, но в разной степени при разных инфекциях. После проникновения вируса в ЦНС развивается воспаление вещества мозга, больше зависящее от возраста пациента, чем от самого возбудителя. В результате вирусной диссеминации в ЦНС наступает индукция эндотелиальными клетками провоспалительных цитокинов уже через 24 часа от начала заболевания [1,7-10].

После развития воспаления в ЦНС и из-за повышенной проницаемости гемато-энцефалитического барьера интратекально попадают сывороточные белки, в том числе иммуноглобулины. Имеет место также интратекальный синтез иммуноглобулинов, о чем свидетельствует повышение доли специфических иммуноглобулинов в ликворе по сравнению с кровью. Доказана выработка олигоклональных IgG-антител в ЦНС при менингитах, вызванных вирусом эпидемического паротита, ветряной оспы, опоясывающего лишая, которые могут сохраняться повышенными в течение года, в частности, при паротитном менингите, что указывает на возможность сохранения вируса интратекально и на продолжающуюся антигенную стимуляцию. Не исключено, что клеточный иммунный ответ более важен в защите от вирусной инфекции ЦНС, нежели

гуморальный. Поражение тканей ЦНС может быть результатом непосредственной вирусной репликации и разрушения клеток или осуществляться косвенно через иммуноопосредованные механизмы [2,11].

До настоящего времени неясны механизмы гибели клетки. Возможно, имеет место как прямое подавление вирусом клеточного макромолекулярного синтеза или токсическое воздействие вирусных полипептидов, так и вирусиндуцируемый апоптоз. В нейропатогенезе вирулентных энтеровирусов имеет значение наличие на поверхности их капсулы специальных белков, которые взаимодействуют с рецепторами ЦНС, притягивая вирус и способствуя его внутриклеточному перевариванию. Мутации в белках вирусной капсулы могут изменить термостабильность вириона и влиять на взаимодействие с клеточным рецептором. У лиц с иммунодефицитом (Х-связанная агаммаглобулинемия) возможно персистирование энтеровирусов, развитие хронического менингоэнцефалита. В «здоровом» организме вирусы также могут персистировать, сокращая экспрессию своего генома ниже «порога видимости» у Т-эффекторов либо инфицируя иммунологически привилегированные ткани, труднодоступные для Т-лимфоцитов. Например, вирусы простого герпеса и ветряной оспы «замораживают» большинство своих генов в нейронах региональных ганглиев чувствительных нервов, а цитомегаловирус персистирует в макрофагах и слюнных железах, укрываясь за гематосаливарным барьером, вирус кори прячется в нейронах головного мозга и т.д. Толчком к активации персистирующих вирусов может быть воздействие физических и химических факторов, оксидантный стресс, суперинфекция [2].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

У детей ВМ встречаются в 5-8 раз чаще, чем у взрослых, причем, чаще у мальчиков. Частота серозных менингитов у детей может колебаться от десятков до сотен в зависимости от эпидемиологической ситуации. ВМ обладают этиологическим полиморфизмом и могут развиваться как самостоятельное заболевание (первичные) и как осложнение любого инфекционного заболевания (вторичные) [2,12].

Входными воротами инфекции при первичном ВМ является слизистая оболочка носоглотки, бронхов, желудочно-кишечного тракта. Вторичные ВМ носят характер иммунокомплексных и аллергических [2].

Эпидемический анамнез играет ключевую диагностическую роль при ВМ, вызванном: энтеровирусами, вирусом клещевого энцефалита, варицелла зостер,

аденовирусом, аренавирусом, для которых более характерна сезонность развития инфекционного заболевания [2,12,14].

В этиологической структуре ВМ преобладают энтеровирусы, которые составляют до 58%, причем, поскольку энтеровирусной инфекцией чаще болеют дети от 3 до 10 лет (дети до 3 месяцев болеют крайне редко – из-за наличия у них трансплацентарного иммунитета), то именно в этой группе пациентов выше вероятность развития ВМ. Заболеваемость характеризуется эпидемическими подъемами в весенне-летне-осенние месяцы, с пиком заболеваемости в июне-октябре. Коксаки- и ЭСНО-инфекции весьма контагиозны, поэтому при заносе в детский коллектив легко возникают эпидемические вспышки с охватом большого количества детей (заболевают до 80 % детей). Вспышки характеризуются крутым первоначальным подъемом и волнообразным течением (2-3 нед). Описаны крупные эпидемии с охватом больших территорий и отдельных стран. В Российской Федерации особенно большие эпидемические вспышки были в Приморском крае и на Дальнем Востоке [2,13,15].

Аденовирусный менингит чаще является вторичным и встречается у 2% детей, переносящих аденовирусную инфекцию. Инфекция, вызванная аденовирусом несколько чаще встречается в осенне-зимне-весенние месяцы [2].

Распространенность лимфоцитарного хориоменингита у взрослых составляет около 5%, у детей – 1,9% случаев. Поскольку резервуаром и источником вируса в природе наиболее часто являются серые домовые мыши, реже - другие животные (собаки, крысы, морские свинки и др.), выделяющие его с носовой слизью, мочой и калом, то заболевание встречается чаще в виде спорадических случаев. Заболевание несколько чаще возникает зимой и ранней весной, однако строгой сезонности, тем не менее, не наблюдается [2,12,13].

ВМ, вызванный вирусом клещевого энцефалита, может развиваться у детей любого возраста, чаще 7-14 лет, непривитых от вируса клещевого энцефалита. Предположить заболевание позволяется характерная сезонность возникновения инфекций, передающихся иксодовыми клещами весенне-летне-осенняя. с максимальным подъемом в мае-июне, обусловленная периодами активности клещей [2,4,5,14].

ВМ, вызванный вирусом эпидемического паротита, развивается примерно в 32,8% случаев и может быть, как первичным, так и вторичным. Источником инфекции является только человек (больные манифестными и инаппарантными формами эпидемического паротита): больной становится заразным за 1-2 дня до появления клинических симптомов и в первые 5 дней болезни. Группой высокого риска являются дети дошкольного и младшего школьного возраста, мальчики болеют чаще. Для эпидемического паротита

характерна сезонность: в середине лета число заболевших резко снижается и вновь возрастает в конце осени. Сведения о контактах с больными и вакцинации позволяют сузить круг диагностических поисков [1,2,16].

Среди герпесвирусов преобладают ВМ, вызванные вирусами простого герпеса (2,6%) и варицелла зостер (1,9%), Эпштейна-Барр (0,7%). Наибольшую опасность герпесвирусная инфекция представляет для плода, новорожденных детей, детей старшего возраста, лиц с иммунодефицитными состояниями. В 70-80% случаев заражение происходит во время родов. ВМ, вызванный инфицированием или реактивацией вируса варицелла зостер, чаще протекает в виде менингоэнцефалита и развивается на фоне тяжелой иммуносупрессии. Поскольку ветряная оспа чаще проявляется в виде вспышек в организованных коллективах, преимущественно в осенне-зимний период, то для ветряночного ВМ также выше вероятность развития в этот период [1,2,8].

ВМ, вызванные вирусом гриппа, встречается в 0,9%, краснухи – в 1,2%, кори – 0,3% случаев преимущественно у непривитых и при наличии отягощенного анамнеза [2].

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

В МКБ X пересмотра ВМ представлены в рубриках А87 «Вирусный менингит», G02 «Менингит при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках» и включает коды:

А87.0 – Энтеровирусный менингит

А87.1 – Аденовирусный менингит

А87.2 – Лимфоцитарный хориоменингит, лимфоцитарный менингоэнцефалит

А87.8 – Другой вирусный менингит

А87.9 – Вирусный менингит неуточненный

В00.3 – Герпетический менингит (G02.0)

В05.1 – Корь, осложненная менингитом (G02.0)

В26.1 – Паротитный менингит (G02.0)

В01.0 – Ветряная оспа с менингитом (G02.0)

В02.1 – Опоясывающий лишай с менингитом (G02.0)

G02.0 – Менингит при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках

G03.9 - Менингит неуточненный

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В настоящее время существует классификация ВМ по различным признакам [2,5,6].

I. По первичному очагу выделяют первичные и вторичные менингиты

- Первичные: энтеровирусные, лимфоцитарный хориоменингит, вызванные вирусом клещевого энцефалита.
- Вторичные: вызванные вирусом гриппа, герпеса, ВИЧ и другими вирусными инфекциями.

Первичный менингит развивается без предшествующей общей инфекции или какого-либо заболевания, тогда как вторичный - осложнение других инфекционных заболеваний, воспалительных поражений органов и систем. Входными воротами инфекции при первичном менингите являются слизистая оболочка носоглотки, бронхов, желудочно-кишечного тракта. Вторичные менингиты носят характер иммунокомплексных, аллергических. Возможна передача инфекции внутриутробно через плаценту или интранатально.

II. По течению:

- Острое - санация цереброспинальной жидкости наступает в течение 4 недель
- Затяжное - от 4 до 12 недель
- Хроническое - при течении воспалительного процесса в центральной нервной системе более 3 месяцев

К острому течению менингита относят случаи заболевания, при которых санация цереброспинальной жидкости наступает в течение 4 недель, к затяжному - 4-12 недель, к хроническому - при течении воспалительного процесса в центральной нервной системе более 3 мес.

Факторами, способствующими хронизации, являются предшествующая черепно-мозговая травма, различные иммунодефицитные состояния, включая гипо- или агамма-глобулинемию, неадекватность этиотропной терапии.

III. По этиологии:

- Энтеровирусный,
- Лимфоцитарный хориоменингит,
- Герпесвирусный (вирус простого герпеса 1 и 2 типа, вирус Эпштейна-Барр, вирус варицелла зостер и др.),
- Паротитный,

- Гриппозный,
- Аденовирусный,
- Вызванный вирусом кори, краснухи, клещевого энцефалита, ВИЧ и др.

IV. По форме:

- Начальный,
- Выраженный.

По степени выраженности менингеальных симптомов и изменениям в цереброспинальной жидкости целесообразно выделять начальный менингит (цитоз от 15 до 50х10^6/л) и выраженный (при высоком плеоцитозе).

V. По осложнениям:

- Внутричерепная гипертензия
- Гидроцефальный синдром
- Диэнцефальный синдром

VI. По тяжести течения.

- Среднетяжелое,
- Тяжелое.

Критериями диагностики среднетяжелой степени тяжести менингита являются умеренно выраженные общеинфекционные, общемозговые и менингеальные симптомы, плеоцитоз до 150 х 10^6/л, белок до 0,7г/л, отсутствие осложнений, тогда как при тяжелой - большая выраженность клинических проявлений, судорожный синдром, вовлечение в процесс вещества мозга, изменения в цереброспинальной жидкости, осложнения.

VII. Осложнения:

- Внутричерепная гипертензия.
- Гидроцефальный синдром.
- Диэнцефальный синдром.

VIII. По патогенезу и способу инфицирования:

- Генерализованные (вирусемия),
- Трансплацентарные (внутриутробное инфицирование).

IX. По морфологическому признаку:

- Без вовлечения в процесс вещества головного и спинного мозга,
- С вовлечением в процесс вещества головного и спинного мозга.

X. По исходу:

- С полным выздоровлением,

- Выздоровление с остаточными явлениями: церебрастенический, гипертенизионный, эпилептиформный синдромы, диэнцефальные нарушения и другие.

Классификация является рабочей, но ее использование в практической работе позволяет у постели больного оценить тяжесть заболевания, клинические особенности и исходы, упорядочить формулировку диагноза, определить адекватную терапию как в острый период с учетом вирусной этиологии, так и в период ранней и поздней реконвалесценции, что ведет к улучшению исходов [2].

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

Клиническая картина любого ВМ характеризуется сочетанием общемозговой симптоматики, менингеального синдрома, общеинфекционного и, при поражении вещества головного мозга, очагового синдромов [1,2,6,12,16].

Тропность энтеровирусов к нервной ткани, мышцам, эпителиальных клеткам нередко обусловливает развитие вторичного менингита. Экзантема, энантема, миалгический и другие синдромы отмечаются у 25-90% пациентов и в ряде случаев могут предшествовать развитию менингита. При наличии симптомов энтеровирусной инфекции лихорадка носит двухволновый характер с периодом апирексии 2-5 суток. У детей в 15-20% случаев менингеальные симптомы отсутствуют, но при этом наблюдаются головная боль, рвота и светобоязнь, свидетельствующие о повышении внутричерепного давления. При энтеровирусных менингитах отмечают прозрачный цвет цереброспинальной жидкости, вытекающей под давлением 300-400 мм. вод.столба, умеренный лимфоцитарный плеоцитоз от 30 до 800 клеток в 1 мкл (в первые дни он может быть смешанным или нейтрофильным, со 2-3 дня, приобретает лимфроцитарный характер), содержание белка нормальное или сниженное («разведенный» белок), реже - повышено до 1,5-2,0 г/л; уровень сахара и хлоридов не изменен. Санация цереброспинальной жидкости отмечается на 14-20 сутки. В периферической крови отмечается умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, реже - лейкопения, умеренно повышенное СОЭ. Длительность лихорадки составляет 6-7 дней, чаще 2-4 дня. Уже на 3-4-й день уменьшается интенсивность головной боли, прекращается рвота. В первые дни у 14-25% детей наблюдается преходящие очаговые симптомы: анизорефлексия, интенционный тремор, которые и исчезают в течение 1-5 дней по мере нормализации внутричерепного давления. Течение менингита, как правило, доброкачественное, но возможны рецидивы. Менингеальные симптомы при рецидивах менингита сохраняются одну неделю или чуть

больше, но санация ликвора наступает медленнее – через 14-21 день или даже позже [2,6,13,15]. Клиническая картина энтеровирусного менингита в значительной степени будет зависеть от возраста пациентов. Поскольку новорожденные и дети раннего возраста (до 2-3 месяцев) входят в особую группу риска, то ВМ протекает по типу неонатального сепсиса и часто сопровождается прогрессирующим развитием системных проявлений инфекции, таких как некроз печени, миокардит, некротизирующий энтероколит, ДВС-сидром.

ВМ, вызванные вирусами Коксаки В, реже - Коксаки А, ECHO, ЭВИ-71, отличаются более тяжелым течением с летальностью до 70%, особенно у детей до 5 лет. Характерно двухфазное течение болезни. Первая фаза - заболевание с ящуроподобным синдромом («Hand, Foot and Mouth Disease» (HFMD) - «Болезнь руки-ноги-рот»). Среди предшествующих синдромов наблюдаются абдоминальный и нейромиалгический, диарея, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей по типу ринофарингита. Симптомы сопровождаются лихорадкой до 38-40°С, которая сохраняется от 2 до 5 дней. Длительность периода высыпаний составляет от 1-2, иногда до 8 суток. Ящуроподобный синдром регистрируется преимущественно у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. Вторая фаза - поражение нервной системы развивается на 3-6 сутки от начала болезни и включает три основных синдрома: серозный менингит; острые вялые параличи конечностей, и наиболее грозное осложнение, ромбэнцефалит - вариант энцефалита, характеризующегося преимущественным поражением ствола мозга (среднего мозга, моста и продолговатого мозга) и мозжечка, в меньшей степени других структур - подкорковых ганглиев [1,2,6,13,15,16].

Герпетический серозный менингит практически не отличается от других серозных вирусных менингитов и характеризуется относительно легким течением. Наиболее часто регистрируется герпетический менингоэнцефалит или энцефалит, который может проявляться либо в виде локализованной формы поражения только ЦНС, либо являться одним из проявлений генерализованной герпетической инфекции, сочетаясь с поражениями кожи и внутренних органов — печени, поджелудочной железы, почек. По частоте симптомов поражения нервной системы преобладают горизонтальный нистагм, умеренная гиперрефлексия сухожильных рефлексов, общая гиперестезия и светобоязнь. Менингеальные симптомы выявляются у большинства пациентов, умеренной выраженные. У взрослых герпетический менингит, как правило, ассоциируют с наличием генитального герпеса. Появление герпетических высыпаний на коже и слизистых оболочках у детей, особенно в раннем возрасте не характерно. Появление судорог или очаговых

неврологических симптомов свидетельствует о развитии менингоэнцефалита. цереброспинальная жидкость обычно бесцветная, вытекает под повышенным давлением, лимфоцитарный плеоцитоз до 200-800 клеток в 1 мкл, иногда с умеренным повышением белка. Температура тела нормализуется в течение недели, исчезают головные боли и менингеальные симптомы. При крайне тяжелых формах менингита и менингоэнцефалита возможен летальный исход [1,2,16].

Менингит, вызванный вирусом варицелла зостер, при первичной инфекции, чаще возникает остро на фоне ветряночной сыпи, на 5-7 сутки от дебюта высыпаний, после периода апирексии и сопровождается непродолжительным в течение 3-5 дней повышением температуры тела. Общемозговая симптоматика выражена умеренно и сохраняется 1-3 дней. Очаговая неврологическая симптоматика в виде анизо-/гипер-рефлексии и атаксии развивается у 1/3 заболевших и исчезает через 2-4 дня. Менингеальные симптомы умеренно выраженные, нередко диссоциированы. В спинномозговой жидкости отмечается лимфоцитарный плеоцитоз до 600 клеток в 1 мкл, с нормальным или несколько повышенным содержанием белка и нормальным уровнем глюкозы. Полное выздоровление после ветряночного менингита наступает обычно на 3-4 неделе заболевания. Длительность менингеального симптома не более 2 недель, санация спинномозговой жидкости происходит на 3-4 неделе болезни [1,2,6,13].

В отличие от ветряночных менингитов, менингиты при опоясывающем герпесе (в результате реактивации вируса варицелла зостер) характеризуются значительно большей выраженностью общеинфекционного синдрома и частотой одновременного вовлечения периферической нервной системы с развитием ганглионитов и ганглионевритов. Начало заболевания острое с высокой лихорадкой, головной болью и очень легкими менингеальными симптомами. Течение доброкачественное, с выздоровлением в течение 3-5 недель [2].

Лимфоцитарный хориоменингит может протекать как остро (гриппоподобная, менингеальная, генерализованная форма), так и в виде хронической и латентной (бессимптомной) формы болезни. У детей раннего возраста заболевание может начинаться с генерализованных судорог, нарушения сознания, развития септического шока. Возможно крайне тяжелое состояние с появления лихорадки или беспокойства, галлюцинаций с последующей утратой сознания. Цереброспинальная жидкость прозрачная, слегка опалесцирующая, вытекает под значительно повышенным давлением (до 300-400 мм водного столба). Плеоцитоз колеблется от 100 до 1500 клеток в 1 мкл с преобладанием лимфоцитов (90-95%). Содержание белка нормальное или умеренно повышенное (до 1 г/л)

за счет относительного увеличения содержания глобулинов; уровень сахара и хлоридов не изменяется. В периферической крови отмечается лейкопения или нормоцитоз, значительный лимфоцитоз и несколько повышенная СОЭ. Остро начавшийся лихорадочный период продолжается 1-2 недели с литическим снижением температуры до нормы, однако у 1/3 больных длительно отмечается субфебрилитет по вечерам, реже - волнообразный характер температурной кривой. В течение двух недель остается мучительная головная боль, которая в последующие 3-5 недель приобретает приступообразный характер, ослабевая по мере стихания остроты процесса. Рвота прекращается несколько раньше, чем головная боль. Менингеальные симптомы сохраняются, как правило, 10-14 дней, иногда держатся значительно дольше (4-6 недель). Регресс клинических симптомов наблюдается быстрее, чем санация спинномозговой жидкости, что происходит спустя 2 недели -1 месяц (редко – позднее). Течение заболевания доброкачественное. Характерными для лимфоцитарного хориоменингита являются изменения на глазном дне, которые отмечаются у 30-50% больных: расширение и извитость вен, легкий отек сосков и сглаженность границ зрительных нервов [1,2,6,17].

ВМ, вызванный вирусом клещевого энцефалита, развивается у 30-70% детей. В неврологическом статусе отмечаются гиперрефлексия, иногда анизорефлексия без патологических стопных знаков, мелкоразмашистый нистагм в крайних отведениях глаз с двух сторон, статическая атаксия без четкой латерализации. При одноволновом течении менингита, вызванного вирусом клещевого энцефалита, развившемся после присасывания клеща, температура тела повышается до 39-40°С и держится 6– 2 суток. При двухволновом течении заболевания у пациентов, имеющих в анамнезе присасывание клеща, начало первой волны всегда острое, с повышением температуры тела до 37,2-39,5°С, сопровождающееся слабостью, головной болью, болями в спине и конечностях, катаральными симптомами верхних дыхательных путей и желудочно-кишечные расстройства (жидкий стул, боли в животе). Период апирексии от 2 дней до 4 недель. Начало второй волны характеризуется новым подьемом температуры тела до 38-39°С, которая длится 4-10 дней и сопровождается общемозговой симптоматикой. Выраженность менингеальный симптомов различная от полного отсутствия до резко выраженных, длительность 1-5 суток.

При алиментарном заражении в результате употребления сырого козьего молока, течение менингита может быть как одноволновым, так и двухволновым. В периферической крови - лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, моноцитопения, лимфоцитопения и повышенная СОЭ до 20-38 мм/ч. Примерно в 13% случаев у детей с

ВМ, вызванным вирусом клещевого энцефалита, отмечается нормальные показатели периферической крови. Цереброспинальная жидкость прозрачная, бесцветная, цитоз - 33-536 клеток в 1 мкл (в первые дни может быть сочетанным или нейтрофильным, но обычно к концу первой недели заболевания – лимфоцитарный). Содержание белка нормальное или умеренно повышенное до 0,7 г/л; уровень сахара и хлоридов в норме. Санация цереброспинальной жидкости происходит на 3-4 неделе, но может затягиваться до 6-8 недели болезни. После выздоровления некоторое время может наблюдаться астено-невротический синдром (снижение памяти, работоспособности. Сильная головная боль, тошнота, повторная рвота сохраняются 5-7 суток. Следует учитывать, что доброкачественное течение острого периода не исключает в дальнейшем хронизации инфекции (3%) [1,2,3,4,5,6,8,14].

Паротитный менингит может развиваться наиболее часто на 3-6-й день, реже до 30 дня после появления припухлости слюнных желез. У 20% детей менингит возникает одновременно с припуханием слюнных желез, у 5% - на 3-5 дней предшествует их припуханию, и у 4% заболевших менингит протекает без клинических симптомов воспаления слюнных желез [2]. У детей раннего возраста в первые два дня менингита могут возникать генерализованные судороги, потеря сознания, адинамия или возбуждение. У старших детей чаще развивается делириозный синдром с бредом, галлюцинациями, психомоторным возбуждением. На 3-5-й день заболевания у некоторых больных может появляться очаговая неврологическая симптоматика: поражение черепных нервов, спастический гемипарез, патологические стопные рефлексы, мозжечковая атаксия, различные психосенсорные расстройства, что свидетельствует о развитии менингоэнцефалита. С 7-10 дня очаговая симптоматика начинает убывать и полностью исчезает в течение 2-6 недель. Часто встречается неврит VIII пары черепно-мозговых нервов, при котором появляется системное головокружение, рвота, нистагм. Движения глаз и головы усиливают головокружение, и дети стараются лежать неподвижно. Вестибулярные нарушения держатся несколько дней и постепенно проходят. С серозным менингитом может сочетаться полирадикулонейропатия. Наличие на 5-11 день воспаления слюнных желез в сочетании с симметричными, преимущественно дистальными парезами и параличами периферического типа, с болевым радикулоневритическим синдромом и выпадением чувствительности, позволяет установить правильный диагноз. Цереброспинальная жидкость прозрачная, давление повышено (до 300-500 мм. вод.ст.), плеоцитоз от 88 до 500 клеток в 1 мкл, но может достигать и 2000 клеток, имеет лимфоцитарный характер. Выявляется незначительное повышение белка до 0,6-0,93 г/л,

глюкоза и хлориды в пределах нормы. Острый период паротитного менингита продолжается 5-7 дней. Со 2-3 дня болезни урежается рвота, убывает интенсивность головной боли, санация ликвора происходит к 18-20 дню, иногда затягивается (до 1,5-2 мес). Следует отметить, что паротитный менингит может развиваться как поствакцинальное осложнение вакцинации против паротита [2,18].

ВМ, вызванные вирусом кори, не имеют особенностей клинической картины. Несколько чаще развивается вторичный острый коревой менингоэнцефалит. Появление неврологической симптоматики возможно во все периоды кори. При кори могут поражаться одновременно головной, спинной мозг, мозговые оболочки, периферические нервы. Степень неврологических расстройств также варьирует от тяжелых, ведущих к стойким резидуальным последствиям и летальному исходу, до легких субклинических проявлений. В спинномозговой жидкости при коревом менингоэнцефалите отмечается умеренный плеоцитоз от 10 до 250 кл в 1 мкл моноцитарного или смешанного характера и повышение уровня белка [6,13].

ВМ, вызванные аденовирусом, вирусами гриппа не имеют значимых клинических особенностей, в виду чего стартовая этиотропная терапия назначается в более отсроченный период времени. В случае развития вторичного ВМ клинические проявления острого инфекционного заболевания позволяют сузить круг диагностического поиска [1,2].

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

Общие подходы к диагностике

Диагностика ВМ производится путем сбора анамнеза, детального уточнения жалоб, клинического осмотра, дополнительных (лабораторных и инструментальных) методов обследования, и направлена на определение объема поражения структур ЦНС, степени тяжести и характера течения заболевания, а также на выявление в анамнезе факторов, которые препятствуют немедленному началу лечения, или требующие коррекции лечения. Такими факторами могут быть:

-наличие непереносимости лекарственных препаратов и материалов, используемых на данном этапе лечения;

- неадекватное психоэмоциональное состояние пациента перед лечением;

-угрожающие жизни острое состояние/заболевание или обострение хронического заболевания, требующее для назначения лечения привлечения специалиста по профилю состояния/заболевания;

-отказ от лечения [1,2,6,13,19].

Критерии установления диагноза/состояния:

Диагноз ВМ устанавливается на основании патогномоничных данных:

1) физикального обследования (наличия одного или более клинических симптомов, возникших после инкубационного периода длительностью 2-30 дней: общемозговой, и/или очаговой, и/или менингеальной симптоматики);

2) лабораторных исследований (наличие специфических суммарных антител класса М и нарастающего титра антител класса G в крови и ЦСЖ к подозреваемым вирусным инфекциям - энтеровирусам, аденовирусу, вирусу кори, эпидемического паротита, вирусу варицелла зостер, вирусу лимфоцитарного хориоменингита, вирусу клещевого энцефалита и/или обнаружение вирусной нуклеиновой кислоты (РНК или ДНК вируса) методом ПЦР в крови и ЦСЖ) [1,2].

3) эпидемиологического анамнеза (сведения о контактах с инфекционными больными, о пребывании в эндемичных регионах по кори, полиомиелиту, энтеровирусной инфекции, клещевых инфекций, о контактах с грызунами, о факте присасывания клеща, об употреблении сырого козьего молока или продуктов из него, не подвергавшихся термической обработке; положительных результатов обследования удаленного клеща методов ПЦР или ИФА на наличие вируса ВМ);

Сравнительная дифференциальная диагностика менингитов у детей на догоспитальном этапе представлена в приложении А3.

2.1 Жалобы и анамнез

• **Рекомендуется** у всех пациентов с подозрением на ВМ при сборе анамнеза и жалоб оценить данные эпиданамнеза [1,2,4, 6, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *уточняется пребывание в регионах, эндемичных по полиомиелиту, инфекциям, передающимся иксодовыми клещами, наличие контактов с больными острыми вирусными инфекциями, не привитых. Учитывается сезонность появления жалоб, посещение лесных или парковых зон в течение последнего месяца до заболевания, факт присасывания клеща, контакт с клещом (снятие с животного или другого человека), употребление сырого молока коз или продуктов из сырого козьего молока. Уточняются*

*сведения о результатах исследования клеща, об использовании противоклещевого иммуноглобулина, сроках его введения, а также о вакцинации против клещевого энцефалита, сроках её проведения. Вакцинация не всегда предотвращает развитие заболевания, но существенно облегчает его течение. Факт введения иммуноглобулина против клещевого энцефалита** необходимо учитывать для правильной трактовки данных серологической диагностики и сроков инкубационного периода (пролонгируется при введении противоклещевого иммуноглобулина).*

• **Рекомендуется** при осмотре у всех детей с подозрением на ВМ акцентировать внимание на наличие: общеинфекционной симптоматики (симптомов интоксикации, повышение температуры); общемозговой симптоматика в виде головной боли, тошноты, рвоты, светобоязни, кожной гиперестезии; менингеальных симптомов; очаговой неврологической симптоматики [1,2,4,6,13,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *Клиническая симптоматика зависит от этиологии и формы ВМ. Сравнительная дифференциальная диагностика ВМ представлена в приложении А3.*

2.2 Физикальное обследование

• **Рекомендуется** пациентам при подозрении на ВМ прием (осмотр, консультация) врача- инфекциониста первичный с целью активного выявления основных клинических симптомов заболевания [2,4,5,6,9,10,13,14,16,19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

• **Рекомендуется** пациентам при подозрении на ВМ прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный перед проведением спинномозговой пункции для выявления противопоказаний к процедуре [1,2,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *выявление признаков застойных явлений на глазном дне, что является одним из проявлений внутричерепной гипертензии, является противопоказанием для проведения спинномозговой пункции.*

• **Рекомендуется** всем пациентам с ВМ прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный с целью мониторинга состояния и уточнение динамики признаков поражения нервной системы [1,2,19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *необходимо оценивать уровень сознания (по шкале комы Глазго – приложения Г1, Г2, где 15 баллов соответствует ясному сознанию, уровень 3 бала и менее – запредельной коме), наличие/отсутствие менингеальных и очаговых неврологических симптомов.*

2.3 Лабораторные диагностические исследования

• **Рекомендовано** всем пациентам с подозрением на ВМ провести исследование общего (клинического) анализа крови развернутого в рамках исследований общеклинического минимума [1,2,8,14,18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *оцениваются показатели красной крови, лейкоциты и лейкоцитарная формула, тромбоциты и тромбоцитарные индексы.*

• **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ВМ проведение спинномозговой пункции с последующим микроскопическим исследованием спинномозговой жидкости, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза), исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости, исследование уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня лактата в спинномозговой жидкости, исследование уровня натрия в спинномозговой жидкости, исследование уровня хлоридов в спинномозговой жидкости [1,2,20,23,24,78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Выполнение спинномозговой пункции выполняется в течение первых суток от момента установления диагноза вероятного ВМ, при отсутствии противопоказаний. При наличии воспаления в оболочках головного мозга определяется плеоцитоз, как правило лимфомоноцитарный, протеинорраxия (в ряде случаев содержание белка остается в пределах нормальных значений). Как правило, ВМ отличает умеренный плеоцитоз (до 1000 кл/мкл) с преобладанием мононуклеаров и незначительное увеличение общего белка ликвора. Кроме того, субпопуляционный состав лимфоцитов цереброспинальной жидкости в виде содержания В-клеток менее 2,7% характерно для ВМ. Объем дифференциальной ликвородиагностики представлен в приложении А3.*

- **Не рекомендуется** проведение спинномозговой пункции при подозрении на отек головного мозга и наличие других противопоказаний (приложение А3) [1,2,8,20, 82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Проведение спинномозговой пункции возможно только при отсутствии противопоказаний, при их наличии исследование проводится после стабилизации состояния больного и регресса проявлений отека головного мозга.*

• **Рекомендуется** всем пациентам с ВМ для идентификации этиологического агента определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex types 1,2) в крови методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической крови, качественное исследование; определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование, определение ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР в периферической крови, качественное исследование, определение ДНК вируса герпеса человека 7 типа в крови (Herpes-virus 7), при наличии эпидемических данных – определение ДНК возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы Borrelia burgdorferi sensu lato в крови методом ПЦР, определение ДНК возбудителя иксодового клещевого боррелиоза – Borrelia miyamatoi в крови методом ПЦР и определение антигена вируса клещевого энцефалита в крови [1,2,5,11,12,25,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *Амплификация нуклеиновых кислот возбудителей вирусных менингитов осуществляется методом ПЦР (определяют РНК или ДНК вирусов в крови и ЦСЖ). Диагностический поиск основывается на эпидемиологических данных анамнеза, клинической картины внецеребральных проявлений инфекционного заболевания.*

• **Рекомендуется** всем пациентам с ВМ для уточнения этиологии заболевания определение ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (virus Epstein-Barr) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в спинномозговой жидкости методом ПЦР,

определение ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, качественное исследование, определение РНК неполиомиелитных энтеровирусов (Enterovirus) в образцах спинномозговой жидкости методом ПЦР, определение ДНК парвовируса В19 (Parvovirus B19) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, качественное исследование, определение РНК вируса краснухи (Rubella virus) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, определение ДНК возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы Borrelia burgdorferi sensu lato в спинномозговой жидкости методом ПЦР [1,2,5,8,12,13,16,25,26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *Амплификация нуклеиновых кислот возбудителей вирусных менингитов осуществляется методом ПЦР (определение РНК или ДНК вирусных агентов в крови и ЦСЖ). Данный метод является наиболее достоверным, но достаточно трудоемким и чувствительным к нарушению технологии проведения реакции. Отрицательный результат ПЦР при первом обследовании не исключает заболевание. Требуются повторные исследования в динамике в зависимости от этиологии ВМ. Учитывая возможное сочетанное инфицирование пациента несколькими вирусами и схожесть клинической картины ВМ необходимо одновременное обследование и на другие инфекции, которые могут протекать со схожей клинической картиной.*

• **Рекомендуется** всем пациентам с ВМ определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови, определение антител к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein - Barr virus) в крови, определение антител к вирусу герпеса человека 6 типа (Herpesvirus 6) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к аденовирусу (Adenovirus) в крови, определение антител к вирусу паротита (Mumps virus) в крови, определение антител к парвовирусу B19 (Parvovirus B19) в крови, при наличии эпидемиологических данных - определение суммарных антител к вирусу клещевого энцефалита в крови, определение суммарных антител к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы Borrelia burgdorferi sensu lato в крови, определение антител к вирусу кори в крови, определение антител к вирусу лимфоцитарного хориоменингита (Lymphocytic choriomeningitidis) в крови, определение антител к вирусу краснухи (Rubella virus) в крови в остром периоде и, при необходимости, в динамике для уточнения характера инфекционного процесса [1,3,2,5,6,8,11,14,17,23,27,28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *обследование методом ИФА рекомендовано проводить одновременно с обследованием методом ПЦР для быстрого установления окончательного диагноза в виду высокой частоты отрицательных результатов при ПЦР- исследовании. Выявление антител класса М и/или 2-4-х кратное и более нарастание титра антител класса G в парных сыворотках (в остром периоде инфекции и периоде ранней реконвалесценции) к вирусам указывает на наличие острой инфекции, осложненной развитием ВМ. Однократное выявление антител класса G, независимо от их титра, не позволяет трактовать результат как свидетельство острой инфекции. При наличии предшествовавшей вакцинации от кори, эпидемического паротита, клещевого энцефалита, ветряной оспы выявление специфических антител класса G к вирусам, вызывающим эти заболевания, может отражать напряженность иммунитета после вакцинации. Авидность IgG представляет собой дополнительный серологический маркер, который можно использовать, когда IgM являются пограничными или отрицательными, но есть клинические проявления, или когда оба IgM и IgG являются положительными, и необходимо исключить возможную перекрестную реакцию из-за активации поликлонального IgM. При невозможности уточнить этиологию методом ИФА возможно выявить антитела (класса М и G) к высокоспецифичным белкам подозреваемых вирусов в крови методом иммуноблотинга с качественным учетом результатов в остром периоде и в динамике. Выявление антител класса М и/или антител класса G (в остром периоде инфекции и периоде ранней реконвалесценции – после 7-10 дня от дебюта заболевания) к высокоспецифичным белкам вирусов со сменой белкового профиля указывает на наличие ВМ.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с ВМ проведение повторной спинномозговой пункции с последующим микроскопическим исследованием спинномозговой жидкости, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза), исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости, исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости, исследование уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня лактата в спинномозговой жидкости, исследование уровня натрия в спинномозговой жидкости, исследование уровня хлоридов в спинномозговой жидкости [1,2,8,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *спинномозговая пункция в динамике проводится на 7-10 сутки.*

• **Рекомендуется** всем пациентам с ВМ проведение серологического исследования ликвора с качественным и количественным учетом результатов в остром периоде и в динамике [1, 2, 4, 5, 7, 9, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *в спинномозговой жидкости целесообразно определять количественно и качественно уровни суммарных антител классов IgM и IgG к предполагаемым инфекционным агентам, способным вызвать ВМ, которые определяются, как правило, на несколько дней позже, чем в крови, но почти всегда к 10 суткам заболевания.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

• **Рекомендуется** всем пациентам с нарушением сознания при ВМ проведение ультразвукового исследования головного мозга для выявления структурных изменений вещества головного мозга [1,2,29,30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *используется для оценки состояния церебральных структур, степени выраженности отека головного мозга (сужения ликворных пространств), признаков смещения срединных структур головного мозга, наиболее информативно проведение у детей до 1 года при открытом большом родничке, а у детей старшего возраста и при закрытом большом родничке используют доступ через височную кость.*

• **Рекомендуется** пациентам с ВМ при подозрении на синдром внутричерепной гипертензии проведение ультразвукового исследования глазного яблока для оценки толщины зрительного нерва [1,30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: *Утолщение зрительного нерва с оболочками наблюдается при ВЧГ; при прогрессировании которой визуализируется нарастание толщины нерва и сглаженность его очертаний, что совпадает с офтальмологическими признаками ОГМ. Мониторинг толщины зрительного нерва в динамике заболевания позволяет оценивать эффективность терапии, направленной на нормализацию внутричерепного давления и купирование ОГМ.*

• **Рекомендуется** всем пациентам с ВМ с нарушением сознания и с судорожным синдромом проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) для оценки функциональной активности головного мозга [1,2,6,14,34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: *ЭЭГ рекомендуется проводить пациентам с ВМ в остром периоде заболевания для определения объема терапии. По оценке выраженности нарушений биоэлектрической активности головного мозга можно косвенно оценить наличие отека головного мозга; локальные изменения биоэлектрической активности указывают на очаговые поражения головного мозга, то есть, на развитие энцефалита; выявление паттернов эпилептиформной активности позволяет назначать/корректировать противосудорожную терапию. Выявление на ЭЭГ выраженной дезорганизации основного ритма, частых пароксизмов медленноволновой и эпилептиформной активности характерно для прогрессирования внутричерепной гипертензии, для эпилепсии в случае развития менингоэнцефалита и может являться прогностически неблагоприятным симптомом.*

2.5 Иная диагностика

• **Рекомендуется** больным с ВМ при подозрении на развитие васкулита с целью определения объема патогенетической терапии исследование системы гемостаза: определение времени свертывания нестабилизированной крови, длительности кровотечения; выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза): определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение тромбинового времени в крови, определение международного нормализованного отношения (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), исследование уровня фибриногена в крови, определение концентрации Д-димера в крови [1,2,8,14,18,22,23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Эти исследования необходимы для ориентировочного исследования системы гемостаза для определения объема патогенетической терапии. При ВМ может наблюдаться структурно-функциональное повреждение системы гемостаза в виде генерализованного васкулита, связанного как с повреждением эндотелия, так и с нарушением его функциональной активности и сосудистого тонуса, что требует*

своевременной коррекции терапии, целесообразно определять уровень циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов, эндотелина, фактора Виллебранда.

• **Рекомендуется** больным с ВМ для проведения дифференциальной диагностики с бактериальными гнойными менингитами, исключения поражения печени и почек и оценки безопасности назначения медикаментозной терапии провести анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием уровня в сыворотке крови: глюкозы, мочевины, креатитинина, определение активности в сыворотке крови аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы[1,2,8,14,18,22,23,81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии:

• **Рекомендуется** больным с ВМ для исключения токсического генеза заболевания и проведения дифференциальной диагностики выполнить общий (клинический) анализ мочи [1,2,8,14,18,22,23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

• **Рекомендуется** всем пациентам с ВМ при подозрении на развитие бактериальных осложнений или сепсиса исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови [1,2,20,22,23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *повышение уровня С-реактивного белка является маркером бактериальной инфекции и развивающегося сепсиса. Анализ используется в клинической практике как индикатор наличия септического состояния и для уточнения характера воспаления для дифференцировки вирусной или бактериальной этиологии ВМ.*

• **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на развитие бактериальных осложнений при ВМ исследование уровня прокальцитонина в крови [1,2,20,22,23,81].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Уровень прокальцитонина в крови отражает наличие у больного септических осложнений. Рост уровня прокальцитонина крови свидетельствует о развитии тяжелых бактериальных инфекций и гнойно-воспалительных процессов. Своевременная диагностика сепсиса позволяет провести коррекцию терапии, что улучшит результат лечения.*

• **Рекомендуется** пациентам с тяжелым течением ВМ в остром периоде заболевания регистрация вызванных потенциалов коры головного мозга одной модальности (акустические стволовые) (согласно НМУ – «регистрация вызванных потенциалов коры головного мозга одной модальности (акустические столовые) ») для выявления возможного нарушения функциональной активности нейронов и/или замедления проведения на стволовом уровне, при подозрении на развитие нейросенсорной тугоухости в качестве осложнения тяжелого течения ВМ [1,2,3,4,5,6,11,14,16,31,34,48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4).

Комментарии: *Исследование акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) коры головного мозга позволяет диагностировать развитие менингоэнцефалита, синдрома ВЧГ, что проявляется нарушениями проведения на медулло-понто-мезенцефальном уровне, что может свидетельствовать о большей диффузности нарушений в остром периоде ВМ и определяет объем патогенетической терапии.*

• **Рекомендуется** пациентам с тяжелым течением ВМ с признаками ВЧГ в остром периоде заболевания регистрация вызванных потенциалов коры головного мозга одной модальности (зрительные) [49,77,85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4).

Комментарии: *Функциональные нарушения, выявленные с помощью ЗВП, могут свидетельствовать о субклиническом поражении головного мозга, особенно за счет поражения коры. Также у пациентов с признаками ВЧГ может регистрироваться снижение амплитуды коркового ответа, что косвенно указывает на функциональное угнетение зрительных путей, в т.ч. в связи с возможным развитием частичной атрофии зрительного нерва. Кроме того, метод регистрации ЗВП позволяет диагностировать развитие энцефалопатии критических состояний.*

• **Рекомендована** при появлении у пациентов с ВМ признаков внутричерепной гипертензии, развитии судорожного синдрома и нарушении сознания прием (осмотр, консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный для выявления показаний для перевода в ОРИТ и определения объема интенсивной патогенетической терапии [1,2,3,14,21,54-57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Объем и состав инфузионной терапии определяется ведущим клиническим синдромом, с учетом показателей лабораторного (КОС, уровень глюкозы) и функционального обследования (*регистрация электрокардиограммы, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных, мониторирование электрокардиографических данных, эхокардиография*, измерение центрального венозного давления).*

Дифференциальная диагностика ВМ.

• **Рекомендуется у** всех пациентов с подозрением на ВМ проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями ЦНС инфекционного и неинфекционного генеза [1,2,5,6,11,12,15,16,19,39,40,48,50,52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).

Комментарии: *проводится дифференциальный диагноз с онкопатологией и иными заболеваниями, для которых характерно наличие менингеальной и очаговой симптоматики, не сопровождающейся воспалительными изменениями в головном и спинном мозге. Наряду с клинической симптоматикой заболевания, большое значение имеет отсутствие воспалительных изменений в ЦСЖ при проведении ее общего (клинического) исследования. Необходимо обращать внимание на сезонность заболевания и указание в анамнезе на посещение леса, укусы и нападения клещей. Наряду с клинической симптоматикой заболевания, большое значение имеют методы вирусологического и серологического исследования сыворотки крови и ЦСЖ.*

- **Рекомендуется** пациентам с ВМ проводить дифференциальную диагностику с бактериальным гнойным менингитом при диссоциации клинико-лабораторных данных (типичные клинические проявления менингита при наличии смешанного плеоцитоза в цереброспинальной жидкости или при развитии клиники ВМ с нейтрофильным плеоцитозом) [78, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *в ряде случаев использование рутинных показателей в качестве единственного инструмента дифференциальной диагностики бактериального и серозного менингита не информативно. Дополнительно возможно определять уровни нейроспецифических белков: исследование уровня белка S-100 в сыворотке крови, исследование уровня нейронспецифической енолазы в крови, исследование уровня глиального*

фибриллярного кислого протеина в крови. Значимые изменения концентрации нейроспецифических белков часто происходят раньше, чем обнаружение изменений при инструментальном обследовании. Дифференциально-диагностические значения показателей ВМ (от бактериального менингита) в остром периоде заболевания являются: уровень нейронспецифической енолазы до 3,0 нг/мл, глиального фибриллярного кислого белка до 1,0 нг/мл, белок S100 до 200 нг/л.

- **Рекомендуется** пациентам с ВМ при подозрении на паранеопластический синдром проведение компьютерной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием [1,2,6,14,15,18,35,36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

Комментарий: *для исключения объемного образования головного мозга, которое может протекать с клиникой типичного ВМ, развития субарахноидального кровоизлияния, эмпиемы или субдурального выпота проводится компьютерная томография головного и спинного мозга (в зависимости от топического поражения).*

• **Рекомендуется** пациентам с ВМ при наличии симптомов очагового поражения вещества головного мозга проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием [1,2,3,4,5,6,11,15,34,37-47,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Исследование необходимо проводить с целью дифференциальной диагностики развития менингоэнцефалита и развития осложнений, в частности, энцефалопатии критических состояний. На FLAIR и DWI отмечается повышение МР-сигнала от оболочек, при контрастировании (Т1-ВИ+С) отмечается интенсивное накопление контрастного вещества вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера. Для лучшей визуализации воспалительных изменений в оболочках рекомендуется использовать последовательность FLAIR после контрастирования. Выявление накопления контрастного вещества позволяет провести дифференциальный диагноз с синдромом менингизма, для которого не характерно нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера.*

В случае осложненного течения ВМ с вовлечением прилежащей паренхимы головного мозга формируется менингоэнцефалит. Проявления менингоэнцефалита характеризуются участками структурных изменений на Т2-ВИ, Т1-ВИ, FLAIR. У пациентов с вирусными менингоэнцефалитами для выявления отека паренхимы

используют DWI и связанную с ними карту ИКД, на которых в очагах воспаления отмечается повышение ИКД при развитии вазогенного отека и снижение ИКД при развитии цитотоксического отека. На ДТ-МРТ отмечается снижение фракционной анизотропии, которая отражает целостность и коннективность проводящих путей головного мозга и степень их вовлеченности в различные патологические процессы, изменение осевой и радиальной диффузивности, которые дают более подробную информацию о структурных изменениях паренхимы. Для выявления мелких кровоизлияний, продуктов распада гемоглобина, отложения кальция в тканях головного мозга и выявления венозных мальформаций используют методику SWI – изображения, взвешенные по неоднородности магнитного поля. Для оценки микроциркуляторного русла применяется методика Т2-перфузии, которая позволяет оценить такие важные параметры, как скорость и объем кровотока. При проведении протонной магнитно-резонансной спектроскопии в очагах воспаления отмечается снижение пика N-ацетиласпартата (показатель нейрональной плотности), повышение пика холина (показатель целостности клеточных мембран), появление пика лактата при развитии гипоксии и активации анаэробного гликолиза.*

В случае осложненного течения ВМ могут визуализироваться признаки субкортикального и кортикального нарушения мозгового кровообращения, атрофия коры с расширением субарахноидального пространства, аневризмы, формирование субдуральных гигром.

Развитие очаговой неврологической симптоматики, полностью регрессирующей в течение 3-5 дней с момента дебюта без резидуального неврологического дефицита при отсутствии воспалительных изменений в цереброспинальной жидкости и нормальной МРТ-картине может наблюдаться при энцефалической реакции.

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

Общие подходы к лечению ВМ.

При подозрении на ВМ всем пациентам рекомендована экстренная госпитализация в стационар (отделение с инфекционными койками), где имеется ОРИТ, в связи с возможностью внезапного утяжеления состояния.

Для выбора тактики лечения необходимо определить факторы, влияющие на эффективность лечения: клиническую форму болезни, тяжесть заболевания, течение заболевания, возраст пациента, наличие и характер осложнений, доступность и

возможность выполнения лечения в соответствии с необходимым видом оказания медицинской помощи [1,2,3,14,21,51,54,55].

Принципы лечения пациентов с ВМ предусматривают одновременное решение нескольких задач: предупреждение дальнейшего развития патологического процесса, обусловленного заболеванием; предупреждение развития и купирование патологических процессов и осложнений; предупреждение хронического течения заболевания и формирования остаточных явлений.

Методы медикаментозного лечения:

- средства этиотропной терапии;
- средства патогенетической терапии;
- средства симптоматической терапии.

3.1 Режим и диета

Питание (диета) ребенка определяется особенностями его соматического статуса и наличием сопутствующих заболеваний.

3.2. Консервативное лечение

Этиотропное лечение.

Этиотропное лечение включает в себя использование противовирусных средств системного действия, иммуностимуляторов. Для достижения максимальной эффективности требуется как можно более раннее их назначение [1,2,3,14,21,53,54,55].

• **Рекомендуется** пациентам с ВМ старше 4х лет назначение интерферона альфа-2b или иммуностимуляторов с целью подавления размножения вирусов [1,2,5,6,14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии*: Для достижения вирус-элиминирующего эффекта целесообразно назначать иммуностимуляторы (интерферон альфа-2b) в соответствии с инструкцией по применению.*

• **Рекомендуется** назначение противовирусных препаратов системного действия всем пациентам с ВМ с целью подавления размножения вирусов [1,2,5,6,14,58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *пациентам с ВМ герпесвирусной этиологией целесообразно назначать препарат ацикловир** в соответствии с инструкцией.*

*Препарат #рибавирин** показан пациентам с ВМ, с подозрением на заболевание, вызванное вирусом клещевого энцефалита в дозе 10 мг/кг/сут в 2-3 приема длительностью 14 суток [5]. При терапии #рибавирином** возможно нарушение сердечного ритма, что требует проведения ЭКГ.*

*У детей старше 7 лет в качестве противовирусного средства возможно применять #тилорон** в соответствии с инструкцией, в том числе, при энтеровирусных менингитах: в возрасте 7—12 лет в дозе 60 мг/сут; старше 12 лет — 125 мг/сут однократно в течение 7 дней, а затем через день в течение 5 дней для сокращения сроков инфекционного токсикоза [90].*

Эффективность противовирусной терапии у пациентов с неустановленной этиологией ВМ повышается при назначении дополнительно интерферона альфа-2b в соответствии с инструкцией к применению.

- **Рекомендуется** пациентам с ВМ при невозможности терапии #рибавирином** назначение других иммуностимуляторов с целью подавления размножения вирусов [1,2,6,14,59, 86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии*: препарат #меглюмин акридонацетат** потенцирует продукцию собственного интерферона, препятствует инфицированию организма вирусами и бактериями, способствует формированию защитного барьера [58]. Препарат назначают детям старше 7 лет в возрастных дозировках 10 мг/кг в таблетках по указанной схеме (1 раз в день перед едой в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 день).*

• **Рекомендуется** всем пациентам с ВМ, вызванным вирусом клещевого энцефалита, после завершения курса терапии интерфероном альфа-2b и #рибавирином**, назначение иммуностимуляторов, других иммуностимуляторов (технологически обработанные антитела к гамма интерферону) [1,2,6,14,87, 91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *после окончания основного курса терапии назначаются технологически обработанные антитела к гамма-интерферону человека в соответствии с инструкцией.*

• **Рекомендуется** пациентам с ВМ при присоединении вторичных бактериальных осложнений назначение антибактериальных препаратов системного действия [1,2,6,60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *доказана клиническая эффективность в качестве стартовой антибактериальной терапии препаратов цефотаксим**, цефтриаксон**, цефоперазон+сульбактам** в соответствии с инструкциями по применению.* П*ациентам при отсутствии очагов бактериальной инфекции назначение антибактериальных препаратов системного действия не показано.*

Патогенетическая терапия

- **Рекомендуется** пациентам с ВМ при подозрении на синдром ВЧГ и отек головного мозга осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный [95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–5)

• **Рекомендуется** пациентам с ВМ при отеке головного мозга назначение кортикортикостероидов системного действия [1,2,6,14,60-63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *предпочтительно использовать дексаметазон** в соответствии с инструкцией по применению.*

Рекомендуется пациентам с ВМ при наличии клиники синдрома ВЧГ назначение ангиопротекторов [1,2,64,65,66,92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–5)

Комментарий*: в качестве ангиопротекторов у детей целесообразно использовать #эсцина лизинат в дозе 0,15 мг/кг 2 раза в сутки на 200 мл 0,9%-ного физиологического раствора внутривенно капельно, медленно. Курс лечения, как правило, составляет от 10 дней [92]. Препарат, обладает одновременно эндотелиотропным, венотоническим, противовоспалительным, противоболевым действием. Препарат нормализует повышенную сосудисто-тканевую проницаемость, повышает тонус вен, уменьшает застой венозной крови, улучшает артериальный и венозный кровоток в микроциркуляторном русле, дает мембраностабилизирующий эффект.*

• **Рекомендуется** детям с ВМ в составе патогенетической терапии использовать прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы начиная с острого периода заболевания с целью нейропротекции [1,2,6,14,54,67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–5)

Комментарий*: в острый период заболевания в связи с развитием церебральной гипоксии целесообразно использование #инозин+никотинамид+рибофлавин+янтарную кислоту**. Препарат обладает антиоксидантным и антигипоксическим действием, оказывая положительный эффект на энергообразование в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов. Он активирует оксилительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, ресинтез макроэргов, способствует утилизации глюкозы и жирных кислот. Препарат обладает антиишемическим действием, улучшает коронарный и мозговой кровоток, ограничивает зону некроза и улучшает метаболические процессы в ЦНС, восстанавливает сознание, рефлекторные нарушения и расстройства чувствительности. Препарат назначается с момента поступления в стационар в связи с развитием церебральной гипоксии в суточной дозе 0,6 мл на кг массы тела (максимально 10 мл в сутки), внутривенно, 1 раз в день, курсом до 10 дней* [67,68].

• **Рекомендуется** детям с ВМ в составе патогенетической терапии использовать левокарнитин с острого периода заболевания с целью нейропротекции [1,2,6,14,54,67,68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–5)

Комментарий*: Детям в периоде реконвалесценции для компенсации энергетических потерь целесообразно назначать левокарнитин в соответствии с инструкцией. Препарат улучшает обмен веществ и энергообеспечение тканей, что особенно важно у детей, находившихся в ОРИТ.*

• **Рекомендуется** при крайне тяжелом течении ВМ у детей применять иммуноглобулин человека нормальный** (для внутрисосудистого введения) [1,69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *иммуноглобулин человека нормальный** (для внутрисосудистого введения) применяют в соответствии с инструкцией по применению.*

Симптоматическая терапия

• **Рекомендуется у** пациентов с ВМ применение нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов - ибупрофена** или других анальгетиков и антипиретиков при температуре тела выше 38,5°С, и/или при наличии плеоцитоза свыше 300 клеток в 1 мкл [1,2,14,70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *в педиатрической практике допустимо применение ибупрофена** у детей старше 3 месяцев и парацетамола** у детей старше 1 месяца в соответствии с инструкциями по применению.*

• **Рекомендуется** пациентам с ВМ с целью нейропротекции и купирования экстрапирамидных нарушений назначение с 5-7 дня заболевания пирацетама**[1,2,6,14, 87,88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии*: препараты назначаются с острого периода и далее регулярно курсами в периодах ранней и поздней реконвалесценции. Пирацетам** назначается в соответствии с инструкцией по применению.*

• **Рекомендуется** пациентам с ВМ с целью нейропротекции и купирования экстрапирамидных нарушений назначение других препаратов для лечения заболеваний нервной системы, других психостимуляторов и ноотропных препаратов - #деанола ацеглумат, #полипептиды коры головного мозга скота**) [1,2,6,14, 87,88, 94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии*: препараты назначаются с острого периода и далее регулярно курсами в периодах ранней и поздней реконвалесценции. Хорошую эффективность показали препараты: гопантеновая кислота, #деанола ацеглумат 20% раствора во флаконах объемом 100 мл (1 чайная ложка = 5 мл = 1 г) и применяется с 5 дня госпитализации в дозе у детей с 10 до 12 лет — 2,5 мл (0,5 г) 2 раза в день, у детей старше 12 лет — 5,0 мл (1 г) 2 раза в день. Продолжительность лечения 1,5-2 месяца [88], Гопантеновую кислоту назначают в соответствии с инструкцией по применению в зависимости от тяжести состояния пациента. #Деанола ацеглумат, оказывающий церебропротективное действие, назначают детям с 10 до 12 лет по 2,5 мл (0,5 г) 2 раза в день, старше 12 лет — 5,0 мл (1 г) 2 раза в день [88]. Препарат способствует восстановлению психической активности, улучшает обучение, стимулирует процессы*

*тканевого обмена. #Полипептиды коры головного мозга скота**, оказывающий нейропротективное, нейромодулирующее, антиоксидантное, противовоспалительное действие, назначают со 2-4х четвертых суток пребывания в стационаре в дозе по 10 мг о*

д • **Рекомендуется** всем пациентам с тяжелыми формами ВМ, для повышения *е*сопротивляемости организма, при повышенной утомляемости и отсутствии аппетита, *н*назначение поливитаминов, с 3-5 дня болезни и продолжая в периоде поздней *р*реконвалесценции для потенцирования действия других психостимуляторов и ноотропных *д*препаратов [1,2,6,14,71,93].

а **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности** *д***оказательств – 5).**

н **Комментарий:** *поливитамины разрешены у детей старше 1 года жизни, п*применяются в соответствии с инструкцией по применению. Предпочтительно наличие в составе поливитаминов витаминов, обладающих направленным нейротропным *д*действием. Им обладают витамины В1, В6, В12 - тиамин, пиридоксин, цианкобаламин, *к*содержащиеся в составе поливитаминов.

е • **Рекомендуется** всем пациентам с ВМ, с судорожными приступами для их *к*купирования применение противоэпилептических препаратов в зависимости от типа *п*приступов [1,2,3,6,14,19,21,72].

е **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности** *д***оказательств – 5).**

н **Комментарии:** *производные жирных кислот (вальпроаты) являются препаратами в*выбора для стартовой терапии судорожных припадков. При ВМ показанием к использованию вальпроевой кислоты** служит даже однократный судорожный приступ, *о*особенно если он клинически или электроэнцефалографически имел фокальный компонент. *В*Вальпроевую кислоту** назначают в соответствии с инструкцией, желательно в режиме монотерапии. Одновременное назначение вальпроевой кислоты** и меропенема** в *с*соответствии с инструкцией не рекомендуется. Антибактериальные преапараты *р*системного действия меропенем** снижает концентрацию вальпроевой кислоты** в *к*крови, что проявляется неэффективностью противосудорожной терапии. При тяжелых *ф*формах необходимо стартовать с парентерального введения препаратов.

я

ж

<u>3.3 Хирургическое лечение</u>

е

Хирургическое лечение не проводится.

н

и

и

3.4 Иное лечение.

• **Рекомендуется** всем пациентам с ВМ в раннем восстановительном периоде прием (осмотр, консультация) врача по лечебной фикультуре для подбора лечения [1,2,6,14].

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

• **Рекомендуется** при стихании острого процесса проведение лечебной физкультуры при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, при необходимости, индивидуальное занятие лечебной физкультурой при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга или групповое занятие лечебной физкультурой при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, лечебная физкультура с использованием аппаратов и тренажеров при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга, назначение лекарственных препаратов, методов, форм лечебной физкультуры, проведение контроля эффективности проведения занятий лечебной физкультурой, назначение комплекса упражнений (лечебной физкультуры), услуги по лечебной физкультуре и спортивной медицине в зависимости от степени тяжести ВМ в целях ранней реабилитации и предотвращения инвалидизации [1,2,14,73,74,75,79,80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при проведении реабилитации должны быть соблюдены основные принципы:*

- *реабилитационные мероприятия должны начинаться уже в периоде ранней реконвалесценции;*

- *необходимо соблюдать последовательность и преемственность проводимых мероприятий, обеспечивающих непрерывность на различных этапах реабилитации и диспансеризации;*

- *комплексный характер восстановительных мероприятий с участием различных специалистов и с применением разнообразных методов медикаментозного и немедикаментозного воздействия;*

- *адекватность реабилитационно-восстановительных мероприятий и воздействий адаптационным и резервным возможностям реконвалесцента. При этом важны постепенность возрастания дозированных физических и умственных нагрузок, а также дифференцированное применение различных методов воздействия; постоянный контроль*

эффективности проводимых мероприятий. При этом учитываются скорость и степень восстановления функционального состояния и профессионально-значимых функций, переболевших (косвенными и прямыми методами).

При разработке реабилитационных мероприятий детям-реконвалесцентам ВМ целесообразно включать в план обследования оценку состояния вегетативной нервной системы с применением методов временного и спектрального анализов вариабельности сердечного ритма (ЭКГ, ЭХО-КГ).

Для преодоления возрастных ограничений в постановке реабилитационных целей в доменах «активное участие» у детей с 5 лет возможно при использовании переведенного на русский язык и валидированного для применения у детей опросника «шкала участия детей и подростков» (CASP) (приложение А3) как для планирования отдельных вмешательств, так и оценки их эффективности.

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

Общие подходы к профилактике.

Вакцинация

Профилактика ВМ включает специфические и неспецифические меры защиты. Специфические меры включают в себя активную иммунизацию (вакцинацию). По времени применения относительно момента инфицирования различают доэкспозиционную (до инфицирования) и экстренную (постэкспозиционную – после инфицирования) профилактику. Неспецифические меры включают в себя соблюдение правил личной гигиены, повышение иммунной реактивности организма путем использования немедикаментозных (закаливание и т.п.) и медикаментозных методов (применение различных иммуномодуляторов, витаминотерапия и другие виды), а также мероприятия, направленные на предупреждение присасывания клещей, а также как можно раннее их обнаружение и удаление [1,2,6,76].

5.1. Специфическая профилактика управляемых инфекций

К специфической профилактике инфекционных болезней относится вакцинация.

• Рекомендуется вакцинация детей против вирусных инфекций, течение которых может осложняться развитием ВМ, согласно Национальному календарю профилактических прививок против вирусных инфекций [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Все вакцины обладают высокой иммуногенностью. Вакцинация проводится по схемам и в сроки, указанные в инструкции к препаратам, и с учетом региональной эпидемиологической обстановки. Экстренные схемы, при необходимости рекомендованы для обеспечения быстрой защиты в периоды сезонных подъемов заболеваемости. Однако плановые схемы вакцинации имеют приоритет, т.к. экстренные графики вакцинации вызывают более низкий иммунный ответ после второй дозы, и защитные антитела снижаются быстрее, чем при плановой вакцинации.

5.2. Неспецифическая профилактика

Неспецифическая профилактика включает ряд мероприятий, направленных на предупреждения инфицирования:

1) учет контактов с инфекционными больными;

2) постоянное соблюдение правил личной гигиены и термическая обработка продуктов питания.

3) Предупреждение контактов с переносчиками инфекционных агентов.

5.3. Диспансерное наблюдение.

• **Рекомендуется** диспансерное наблюдение за всеми детьми-реконвалесцентами ВМ [1,2,6,14,73,74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Кратность и сроки диспансерного наблюдения определяются лечащим врачом. Длительность диспансерного наблюдения определяется формой заболевания, наличием клинических симптомов и данными лабораторного и инструментального мониторинга. Основанием для снятия с диспансерного учёта является полное восстановление работоспособности, удовлетворительное самочувствие, отсутствие клинических признаков заболевания и очаговой неврологической симптоматики, сероконверсия.*

6. Организация оказания медицинской помощи

При подозрении на ВМ показана экстренная госпитализация в медицинскую организацию – вне зависимости от этиологии, формы, степени тяжести болезни.

Транспортировка/госпитализация больного с нарастающей ВЧГ/отеком головного мозга в связи с возможностью развития жизнеугрожающих состояний должна осуществляться бригадой анестезиологии-реанимации, в том числе педиатрической иди экстренной консультативной при условии возможности проведения ИВЛ.

Лечение пациентов осуществляется в условиях стационара (инфекционное отделение/инфекционные койки) по направлению врача-невролога, врача-педиатра участкового, врача общей практики, врача-инфекциониста, врача скорой помощи и других медицинских работников, выявивших ВМ.

Медицинская помощь пациентам с ВМ оказывается в условиях:

- стационара, имеющего ОРИТ

- Исход заболевания зависит от ранней постановки диагноза и начала немедленного лечения, в том числе этиотропного.
- Показания к выписке пациента из медицинской организации:

-нормализация общего состояния;

-отсутствие интоксикации;

-значительное снижение или исчезновение неврологического дефицита.

- Лабораторные критерии выздоровления по результатам исследования

крови и спинномозговой жидкости:

- отсутствие обнаружения РНК или ДНК или антигена вирусов методами ПЦР,

-по результатам ИФА - отсутствие IgM, не позднее 3 мес от начала заболевания или их снижение после терапии;

-отсутствие нарастания титра антител IgG через 3 и более месяцев после острого периода инфекции, нормализация состава цереброспинальной жидкости.

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

Возможные исходы ВМ и их характеристика (Табл. 1) [1,2,3,4,6,14].

Таблица 1. Возможные исходы и их характеристика

№ П№ п/п	Наименование исхода	Общая характеристика исхода

1	Восстановление здоровья	При остром заболевании полное исчезновение всех симптомов, отсутствие остаточных явлений, астении и т.д.
2	Выздоровление с полным восстановлением физиологического процесса или функции	При остром заболевании полное исчезновение всех симптомов, могут иметь место остаточные явления, астения и т.д.
3	Выздоровление с частичным нарушением физиологического процесса, функции или потери части органа	При остром заболевании практически полное исчезновение всех симптомов, но имеют место остаточные явления в виде частичных нарушений отдельных функций или потеря части органа
4	Выздоровление с полным нарушением физиологического процесса, функции или потерей части органа	При остром заболевании практически полное исчезновение всех симптомов, но имеет место полная потеря отдельных функций или утрата органа
5	Ремиссия	Полное исчезновение клинических, лабораторных и инструментальных признаков хронического заболевания
6	Улучшение состояния	Уменьшение выраженности симптоматики без излечения
7	Стабилизация	Отсутствие как положительной, так и отрицательной динамики в течении хронического заболевания
8	Компенсация функции	Частичное или полное замещение утраченной в результате болезни функции органа или ткани после трансплантации (протезирования органа или ткани, бужирования, имплантации)
9	Хронизация	Переход острого процесса в хронический
10	Прогрессирование	Нарастание симптоматики, появление новых осложнений, ухудшение течения процесса при остром или хроническом заболевании
11	Отсутствие эффекта	Отсутствие видимого положительного ответа при проведении терапии
12	Развитие ятрогенных осложнений	Появление новых заболеваний или осложнений, обусловленных проводимой терапией: отторжение органа или трансплантата, аллергическая реакция и т.д.
13	Развитие нового заболевания, связанного с основным	Присоединение нового заболевания, появление которого этиологически или патогенетически связано с исходным заболеванием
14	Летальный исход	Исход наступление смерти в результате заболевания

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Да	Нет
	1. Этап постановки диагноза		
1	Выполнен осмотр врача-невролога пациентов с ВМ	Да	-
2	Выполнена спинномозговая пункция с последующим микроскопическим исследованием спинномозговой жидкости, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза), исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости, исследование уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня лактата в спинномозговой жидкости, исследование уровня натрия в спинномозговой жидкости, исследование уровня хлоридов в спинномозговой жидкости	Да	-
3	Выполнено определение ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex types 1,2) в крови методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической крови, качественное исследование; определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование, определение ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР в периферической крови, качественное исследование, определение ДНК вируса герпеса человека 7 типа в крови (Herpes-virus 7), при наличии эпидемических данных – определение ДНК возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы Borrelia burgdorferi sensu lato в крови методом ПЦР, определение ДНК возбудителя иксодового клещевого боррелиоза – Borrelia miyamatoi в крови методом ПЦР и определение антигена вируса клещевого энцефалита в крови	Да	-
4	Выполнено определение ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (virus Epstein-Barr) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, определение ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, качественное	Да	-

	исследование, определение РНК неполиомиелитных энтеровирусов (Enterovirus) в образцах спинномозговой жидкости методом ПЦР, определение ДНК парвовируса B19 (Parvovirus B19) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, качественное исследование, определение РНК вируса краснухи (Rubella virus) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, определение ДНК возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы Borrelia burgdorferi sensu lato в спинномозговой жидкости методом ПЦР		
5	Выполнено серологическое исследование ликвора с качественным и количественным учетом результатов в остром периоде и в динамике	Да	-
6	Назначены противовирусные средства системного действия или интерфероны в зависимости от этиологии	Да	-

Список литературы

1. Нейроинфекции у детей (коллективная монография) / Под ред. з.д.н. РФ, д.м.н., профессора Н.В. Скрипченко. – Санкт-Петербург: «Тактик-Студио», 2015. – 856с.
2. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. – 416с.
3. Конеев К.И., Скрипченко Н.В., Росин Ю.А., [и др]. Исходы серозных менингитов. Детские инфекции. 2004. –№ 3. – С. 11-15.
4. Schmolck H, Maritz E, Kletzin I, [et al]. Neurologic, neuropsychologic, and electroencephalographic findings after European tick-borne encephalitis in children. J Child Neurol. 2005; 20(6):500–508.
5. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые инфекции у детей. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2008. – 424 с.
6. Руководство по инфекционным болезням. Под ред. член-корр. РАМН профессора Ю.В. Лобзина. 4-е издание доп. и перераб. – СПб: «Издательство Фолиант», 2011– С.567-590.
7. Ramesh G, MacLean Andrew G, Philipp Mario T. Cytokines and Chemokines at the Crossroads of Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Neuropathic Pain Mediators of Inflammation. Review Article. 2013; 1:20.
8. Мазаева Е.М., Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., [и др]. Клинико-ликворологические различия при серозных и гнойных менингитах у детей разного возраста. Детские инфекции. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 61-64.
9. Железникова Г.Ф. Воздействие вирусов на систему цитокинов хозяина Г.Ф. // Вопросы вирусологии. – 2007. – №4. –С.4-10.

10. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т.8, № 1. – С.10-17.
11. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., [и др]. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей: Монография/ Под ред. акад. РАН Ю.В. Лобзина, акад. РАН А.А. Скоромца. – М.: «Комментарий», 2016. – 352 с.
12. Скрипченко Н.В., Матюнина Н.В., Команцев В.Н., [и др]. Серозные менингиты в структуре нейроинфекции у детей. Журнал инфектологии. 2013. – Т.5, № S4. – С.76.
13. Особенности течения серозных менингитов у детей в период эпидемической вспышки / А. А. Дик и др. Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Материалы конгресса. – Москва, 2002. – С.46.
14. Клещевой энцефалит у детей: этиология, патогенез, диагностика, клиника, профилактика и терапия. Учебно-методическое пособие. Издание второе переработанное и дополненное / Под редакцией з.д.н. РФ, д.м.н. Н.В.Скрипченко. – Санкт-Петербург, 2021. – 110 с.
15. Abdelrahim NA, Mohammed N, Evander M, [et al]. Viral meningitis in Sudanese children: Differentiation, etiology and review of literature. Medicine (Baltimore). 2022; 101(46):e31588.
16. Kohil A, Jemmieh S, Smatti MK, [et al]. Viral meningitis: an overview. Arch Virol. 2021; 166(2):335-345.
17. Bonthius DJ. Lymphocytic choriomeningitis virus: an underrecognized cause of neurologic disease in the fetus, child, and adult. Semin. Pediatr. Neurol. 2012; 19(3):89-95.
18. Rhie K, Park HK, Kim YS, [et al]. Factors associated with mumps meningitis and the possible impact of vaccination. Korean J. Pediatr. 2016; 59(1):24-9.
19. Wyatt J, [et al]. Oxford Handbook of Emergency Medicine. Fourth edition published. Oxford: Oxford University Press, 2012: 663–668.
20. Бадалян Л.О. Детская неврология. – 3-е изд. –М.:Медицина, 1984. – С.216-223.
21. Шайтор В.М. Скорая и неотложная медицинская помощь детям на догоспитальном этапе: краткое руководство для врачей. – СПб.: ИнформМед, 2013. – С.197-204.
22. Михайлова Е.В., Штейнберг А.В., Еремееева И.Г. Алгоритм этиологической диагностики менингита у детей с учетом уровня белков острой фазы воспаления. Детские инфекции. – 2008. – №3. – С.61-64.
23. Mukherjee D, Saha A. Cerebral Vasculitis in a Case of Meningitis. Iran J. Child Neurol. 2017; 11(4):81-84.

24. Cauwenberghs L, Bruynseels P, Demeyere N, [et al]. Cerebral vasculitis associated with an Echovirus 6 meningoencephalitis—Case report and review of the literature. Clin Case Rep. 2019; 7:268–271.
25. Liu H, Zhang H, Zhang M, [et al]. Epidemiological and etiological characteristics of viral meningitis for hospitalized pediatric patients in Yunnan, China. Medicine (Baltimore). 2022; 101(26):e29772.
26. Geteneh A, Kassa T, Alemu D, [et al]. Viral Etiologies of Meningitis in Patients with Presumed Pyogenic Meningitis at University Hospitals in Ethiopia. Infect Drug Resist. 2021; 14:1083-1088.
27. Голева О. В., Мурина Е.А., Осипова З.А. Серологические маркеры реактивации вируса Эпштейна - Барр у детей с вирусными энцефалитами. Журнал инфектологии. – 2015. – Т.7, № 1. – С.70-74.
28. Голева О. В., Мурина Е.А., Скрипченко Н. В., [и др]. Современная диагностика микстгерпесвирусной инфекции у детей с вирусными энцефалитами. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т.62, № 2. – С.60-64.
29. Fisher RM, Lipinski JK, Cremin BJ. Ultrasonic assessment of infectious meningitis. Clinical Radiology. 1984; 35(4):267-273.
30. Васильева Ю.П., Скрипченко Н.В., Климкин А.В., [и др]. Ультразвуковая нейровизуализация как технология скрининговой диагностики патологии центральной нервной системы у детей Практическая медицина. – 2020. – Т.18, № 6. – С.83-96.
31. Васильева Ю.П., Скрипченко Н.В., Климкин А.В., [и др]. Комплексный структурно-функциональный подход к неинвазивной диагностике внутричерепной гипертензии и ее степени при менингите и энцефалите у детей. Практическая медицина. – 2022. – Т.20, №1. – С.56-66.
32. Hirota K, Akimoto M, Katsura T. Bilateral acute retinal necrosis after herpetic meningitis. Clin. Ophthalmol. 2012; 6:551-3.
33. Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, [et al]. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. Alzheimers Dement (Amst). 2017; 8:111-126.
34. Schmolck H, Maritz E, Kletzin I, [et al]. Neurologic, neuropsychologic, and electroencephalographic findings after European tick-borne encephalitis in children. J. Child Neurol. 2005; 20(6):500–508.
35. Nagra I, Wee B, Short J, [et al]. The role of cranial CT in the investigation of meningitis. JRSM Short Rep. 2011; 2(3):20.

36. Mohan S, Jain KK, Arabi M, [et al]. Imaging of meningitis and ventriculitis. Neuroimag. Clin. N. Am. 2012; 22:557–583.
37. Gupta RK, Soni N, Khandelwal N. Imaging of central nervous system viral diseases J. Magn. Reson. Imaging. 2012; 35:477-491.
38. Solbrig MV, Hasso AN, Jay CA. CNS viruses–diagnostic approach. Neuroimaging Clin. N. Am. 2008; 18:1–18.
39. Rumboldt Z. Imaging of topographic viral CNS infections. Neuroimaging Clin. N. Am. 2008; 18:85–92.
40. Gupta RK, Jain KK, Kumar S. Imaging of nonspecific (nonherpetic) acute viral infections. Neuroimaging Clin. N. Am. 2008; 18:41–52.
41. Misra UK, Kalita J, Phadke RV, [et al]. Usefulness of various MRI sequences in the diagnosis of viral encephalitis. Acta Tropica. 2010; 116(3):206−211.
42. Drake-Pérez M, Boto J, Fitsiori A, [et al]. Clinical applications of diffusion weighted imaging in neuroradiology. Insights Imaging. 2018; 9:535–547.
43. Jeurissen B, Descoteaux M, Mori S, [et al]. Diffusion MRI fiber tractography of the brain. NMR Biomed. 2019; 32:e3785.
44. Henderson F, Abdullah KG, Verma R, [et al]. Tractography and the connectome in neurosurgical treatment of gliomas: the premise, the progress, and the potential. Neurosurg Focus. 2020; 48(2):E6.
45. Марченко Н.В., Войтенков В.Б., Горелик Е.Ю. [и др]. Магнитно-резонансная томография в диагностике энтеровирусных энцефалитов у детей //Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2021. – Т.11, №. 3. – С. 35–48.
46. Марченко Н.В., Войтенков В.Б., Горелик Е.Ю. [и др]. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике энцефалита, вызванного герпесвирусами, у детей. Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – № 4 (12). – С. 23–32.
47. Haller S, Haacke EM, Thurnher MM, [et al]. Susceptibility-weighted Imaging: Technical Essentials and Clinical Neurologic Applications. Radiology. 2021; 299:3–26.
48. Kim H, Kim MW, Nam DH, [et al]. Efficacy of auditory evoked potential follow-up in viral meningitis of infants. Childs. Nerv. Syst. 2020; 36(12):3077-3083.
49. Li J, Wan C. Non-invasive detection of intracranial pressure related to the optic nerve. Quant Imaging Med Surg. 2021; 11(6):2823-2836.
50. Скрипченко Н.В., Команцев В.Н. Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей. –М.: Медицина, 2006. – 560 с.

51. Bucci S, Coltella L, Martini L, [et al]. Clinical and Neurodevelopmental Characteristics of Enterovirus and Parechovirus Meningitis in Neonates. Front Pediatr. 2022; 10:881516.
52. Watanabe M, Cheng TC, Trueworthy RC, [et al]. Prolonged echo viral meningitis in a cancer patient with normal serum immunoglobulins J. Ped blood and cacer. 1986; 14(6): 342-344.
53. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш. [и др]. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. –М.: М-Вести, 2002. – 141 с.
54. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., [и др]. Метаболический контроль и нутритивная поддержка у пациентов на длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Клинические рекомендации. Анестезиология и реаниматология. – 2019. –№4. – С.5-19.
55. AKE Recommendations: Enteral and Parenteral Support in Adults. German-Austria, 2000. – 84p.
56. Бахман А.Л. Искусственное питание. Справочное руководство по энтеральному и парентеральному питанию. – СПб.: Бином, Невский Диалект, 2001 г. - 190 стр.
57. Дундаров З.А., Майоров В.М. Основные проблемы проведения нутритивной поддержки у пациентов в критических состояниях. Новости хирургии. – 2009. – Т.2, №17. – С.119-129.
58. Bodilsen J, Tattevin P, Tong SYC, [et al]. Treatment of Herpes Simplex Virus Type 2 Meningitis: A Survey Among Infectious Diseases Specialists in France, Sweden, Australia, and Denmark. Open Forum Infect Dis. 2022; 9(12):ofac644.
59. Аитов К.А., Борисов В.А., Прокопьева П.Л., [и др]. Циклоферон в лечении больных клещевым энцефалитом. Вестник СЗГМУ ИМ. И.И. Мечникова. – 2004. – № 4. – С.139-140.
60. Самаль Т. Н., Кудин А. П.. Сепсис и синдром системного воспалительного ответа у детей: учебно-методическое пособие. 3-е изд., перераб. – Минск: БГМУ, 2017. – 52 с.
61. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. Arch. Dis. Child. 2016; 101:365–70.
62. Ярошецкий А.И., Власенко А.В., Грицан А.И., [и др]. Применение неинвазивной вентиляции легких (второй пересмотр). Анестезиология и реаниматология. – 2019. – №6. – С.5-19.
63. Ермоленко К.Ю., Конев А.И., Ермоленко К.Д. Нарушения секреции антидиуретического гормона при инфекционных заболеваниях центральной нервной системы. Фарматека. – 2019. – Т.26, №10. – С.35–39.

64. Усенко Л.В., Слива В.И., Криштафор А.А., [и др]. Применение L-лизина эсцината при купировании локальных отеков в церебральной и спинальной нейрохирургии и реаниматологии. Новости медицины и фармации. – 2002. – №7-8. – С.3.
65. Дзяк Л.А., Серко А.Г., Сук В.М. L-Лизина Эсцинат — шаг на опережение в внутричерепной гипертензии. Международный неврологический журнал. – 2009. – №3.– С.1-4.
66. Востриков В.В. Место пирацетама в современной практической медицине. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.1, №15. – С.14-25.
67. Скрипченко Н.В., Егорова Е.С. Применение цитофлавина в комплексной терапии нейроинфекций у детей. Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – №9. – С.28-31.
68. Егорова Е.С. Скрипченко Н.В. Применение цитофлавина в комплексной терапии нейроинфекций у детей. Монография Нейроинфекции у детей. – 2015.– С.650-657.
69. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., Кимирилов А.А. Иммуноглобулинотерапия энтеровирусных менингитов у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т.61, №2. – С.79-83.
70. Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Зайцева С.В. Лихорадка у детей: обзор национальных и международных исследований и клинических рекомендаций. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т.65, №3. – С.153–159.
71. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. Ноотропные препараты при когнитивных нарушениях у детей. Врач. – 2016. – № 4. – С.75-78.
72. Zhang P, Yang Y, Zou J, [et al]. Seizures and epilepsy secondary to viral infection in the central nervous system. Acta Epileptologica. 2020; (2):12.
73. Самойлова И.Г. Медицинская реабилитация детей, перенесших нейроинфекции: организационные подходы. Журнал Инфектологии. – 2017. – Т.9, №1. – С.104-106.
74. Скрипченко Н.В., [и др]. Нейроинфекции у детей. Детские инфекции. – 2014. –Т.13., № 1. – С.8-18.
75. Пронина Е.В., Скрипченко Н.В., Иванова М.В., [и др]. К вопросу об организации отделений реабилитации для детей-реконвалесцентов инфекционных заболеваний. Детские инфекции. – 2014.– Т.13, №4. – С.50-55.
76. Скрипченко Н.В., Харит С.М., Вильниц А.А., [и др]. Нейроинфекции у детей как проблема вакциноуправляемая: состояние и перспективы. Поликлиника. – 2020. – № 4. – С.27-36.
77. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Егорова Е.С., [и др]. Нейрофункциональная и лучевая диагностика энцефалопатий критических состояний у детей: медицинское

пособие/Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей: Научные труды// Под ред.з.д.н. РФ, д.м.н. профессора Скрипченко Н.В., д.м.н. Ускова А.Н., з.д.н. РФ, д.м.н., профессора. академика РАН Ю.В.Лобзина. – Т.12. – СПб.: ДНКЦИБ, 2022. – С.227-242.

78. Усков А.Н., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., [и др]. Маркеры повреждения и иммунной защиты в крови и ликворе у детей при генерализованных инфекциях вирусной и бактериальной природы с поражением нервной системы: методические рекомендации/ Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей: Научные труды// Под ред.з.д.н. РФ, д.м.н. профессора Скрипченко Н.В., д.м.н. Ускова А.Н., з.д.н. РФ, д.м.н., профессора. академика РАН Ю.В.Лобзина. – Т.12. – СПб.: ДНКЦИБ, 2022. – С.279-314.
79. Чупрова С.Н., Лепехина Т.Г., Климкин А.В., [и др]. Оценка состояния вегетативной нервной системы у детей с серозными менингитами/ Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей: Научные труды// Под ред.з.д.н. РФ, д.м.н. профессора Скрипченко Н.В., д.м.н. Ускова А.Н., з.д.н. РФ, д.м.н., профессора. академика РАН Ю.В.Лобзина. – Т.12. – СПб.: ДНКЦИБ, 2022. – С.93-110.
80. Мельникова Е.В., Хасанова Н.М., Скрипченко Е.Ю., [и др]. Разработка инновационных подходов к реабилитации детей реконвалесцентов инфекционных заболеваний/ Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей: Научные труды// Под ред.з.д.н. РФ, д.м.н. профессора, член-корр.РАН К.В.Жданова. – Т.14. – СПб.: ДНКЦИБ, 2024. – С.191-212.
81. Мазанкова Л.Н., Милованова О.А., Моисеенкова Д.А., [и др]. Неврологические проявления бактериальных менингитов у детей: современные возможности диагностики и лечения// Журнал неврологии и психиатрии.- 2016.- Т6.- С. 4-9.
82. Поясничная пункция и исследование цереброспинальной жидкости // Болезни нервной системы: в 2 т. / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. - 2-е изд., перераб и доп.- М. : Медицина, 2001.- Т. 1.- С. 20-26.-С. 744.
83. Мошникова А.Н., Горбачева А.В., Лапин С.В., Назаров В.Д., Краснов В.С., Довыденко К.С., Суркова Е.А., Савостьянова В.Н. Диагностическая значимость интратекального синтеза иммуноглобулинов против вирусов кори, краснухи и ветряной оспы в дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы // Анналы клинической и экспериментальной неврологии.- 2020.- 14(2).- С. 15–22.

84. Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Жирков А.А., Вильниц А.А., Железникова Г.Ф., Жданов К.В. Нейроиммуноэндокринные дисфункции при бактериальном гнойном менингите у детей // Журнал инфектологии.- 2025.- Т.17(1).- С. 46-52..
85. Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Войтенков В.Б., Савина М.В., Иванова Г.П. Вызванные потенциалы головного мозга при нейроинфекциях у детей // Журнал Инфектологии.- 2013.- Т.5(2).-С.55-62
86. Харченко Г.А., Назарочкина О.В., Кимирилова О.Г. Влияние циклоферона на содержание некоторых цитокинов и интерфероновый статус больных с вирусными менингитами // Астраханский медицинский журнал. 2010. №3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-tsikloferona-na-soderzhanie-nekotoryh-tsitokinov-i-interferonovyy-status-bolnyh-s-virusnymi-meningitami (дата обращения: 03.06.2025).
87. Хаманова Ю.Б., Сабитов А.У., Фомин В.В. Иммунотропная терапия энтеровирусных менингитов у детей // Детские инфекции.- 2013.-12 (1).- С. 57-62
88. Иванова М.В., Скрипченко Н.В., Матюнина Н.В., Вильниц А.А., Войтенков В.Б. Новые возможности нейропротективной терапии при серозных менингитах у детей // Журнал Инфектологии.- 2014.- Т6(2).- С.59-64
89. Быков Ю. В., Обедин А. Н., Воробьёва А. П., Кушхова Д. А. Отек головного мозга у подростка с диабетическим кетоацидозом: клинический случай и обзор литературы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 99–108. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-3-99-108
90. Хаманова Ю.Б., Сабитов А.У., Фомин В.В. Иммунотропная терапия энтеровирусных менингитов у детей // *Детские инфекции*.-2013.-12(1).- С.57-62
91. Клещевой энцефалит в XXI веке / Под ред.академика РАН В.И.Злобина.- М.:Наука, 2021.- 471 с.
92. Скрипченко Н. В., Вильниц А. А., Горелик Е. Ю., Пульман Н. Ф., Конев А. И., Скрипченко Е. Ю. Вирусный менингоэнцефалит, осложненный отеком головного мозга и комой: эффективность комплексной терапии с применением L-лизина эсцината // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 77-82
93. Левчук Л., Стенникова О. Витамины группы В, их роль для состояния здоровья и интеллектуального развития детей // *Вопросы современной педиатрии*.- 2009.-8(3).- С.42-47
94. Извекова И.Я., Савельев С.В., Сурдина Т.Г. и др. Эффективность кортексина в лечении серозных менингитов у детей //Terra Medica.- 8-9.

(https://geropharm.ru/uploads/multimedia/parsed/pdf/849a6d4f7f1a32dd3e3147de1832a322.pdf, дата обращения: 07.10.2025)

95. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Гордеев В.И. Интенсивная терапия критических состояний у детей: пособие для врачей. СПб 2014, Издательство Н-Л, 976с.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Жданов К.В., Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент РАН, директор НКЦИБ ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России, главный внештатный специалист по инфекционным болезням комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, член Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, член национального научного общества инфекционистов, член Ассоциации врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

Лобзин Ю.В., Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук профессор, академик РАН, Главный внештатный специалист МЗ и ФМБА России по инфекционным болезням у детей, Почетный президент ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России, заведующий кафедрой инфекционных болезней СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, заместитель Председателя национального научного общества инфекционистов, Председатель правления Ассоциации врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области;

Скрипченко Н.В., Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук профессор, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей Факультета последипломного и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского Государственного Педиатрического Медицинского Университета, член национального научного общества инфекционистов, член Правления Всероссийской ассоциации неврологов, член Правления Санкт-Петербургского отделения Союза педиатров России; Евро-Азиатского общества по

инфекционным болезням; Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области;

Скрипченко Е.Ю., доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом нейроинфекций и органической патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного учреждения ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета последипломного и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского Государственного Педиатрического Медицинского Университета Министерства Здравоохранения РФ

Иванова Г.П., доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России)

Ирикова М.А., врач функциональной диагностики, научный сотрудник научно-исследовательского отдела функциональных и лучевых методов диагностики ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России. Член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.

Васильева Ю.П., кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейрофизиологической и лучевой диагностики ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России. Член Российской ассоциации специалистов по ультразвуковой диагностике в медицине, член ассоциации неврологов Санкт-Петербурга, Член ассоциации детских неврологов и нейрореабилитологов, Член Всероссийского общества неврологов.

Вильниц А.А., доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая научно-исследовательским отделом интенсивной терапии неотложных состояний ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей Факультета последипломного и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского Государственного Педиатрического Медицинского Университета, член национального научного общества инфекционистов; Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням; Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области;

Алексеева Л.А., доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России

Голева О.В., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России, член Федерального реестра экспертов ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ по оценке научно-технической и инновационной деятельности Российской Федерации

Маркова К.В., кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России, член национального научного общества инфекционистов

Астапова А.В., кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России)

Тхакушинова Н.Х., доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней КубГМУ Минздрава России, главный детский инфекционист Краснодарского края и Южного Федерального округа, главный врач ГБУЗ СК ДИБ, г. Краснодар

Шатурина Т.Т., ассистент кафедры детских инфекционных болезней КубГМУ Минздрава России, заведующая отделением ГБУЗ СК ДИБ, г. Краснодар

Рычкова С.В., доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела организации медицинской помощи ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России

Климкин Андрей Васильевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО нейроинфекций и органической патологии нервной системы, врач функциональной диагностики ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России. Член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН

Разработчики клинических рекомендаций подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов.

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 Cochrane Library, базы данных EMBASE, MEDLINE, Clinicalkey ELSEVIER, электронную библиотеку (www.elibrary.ru).

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;

- оценка значимости в соответствии с уровнями достоверности доказательств и уровнями убедительности рекомендаций.

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 внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач-анестезиолог-реаниматолог;
2. врач-дезинфектолог;
3. врач здравпункта;
4. врач-инфекционист;
5. врач клинической лабораторной диагностики;
6. врач - клинический фармаколог;
7. врач-невролог;
8. врач общей практики (семейный врач);
9. врач-педиатр;
10. врач-педиатр городской (районный);
11. врач-педиатр участковый;
12. врач по медицинской профилактике;
13. врач по медицинской реабилитации;
14. врач приемного отделения;
15. врач-эпидемиолог.

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, медицинскойреабилитации, 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

1. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"
2. Приказ Минздравсоцразвития России от 5.05.2012г. № 521н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями
3. Приказ Минздрава России от 14.04.2025 г. №203н «Об утверждении критериев качества оценки медицинской помощи»;
4. Федеральный закон Российской Федерации от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации";
5. Федеральный закон Российской Федерации от 30 марта 1999 № 52-ФЗ "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения"
6. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 г. № 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг";
7. Приказ Минздравсоцразвития России от 23.07.2010 г. № 541н "Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих", раздел "Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения;
8. Приказ Минздрава России от 11.04.2025 №192н «Об утверждении порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях»
9. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр), https://nsi.rosminzdrav.ru/dictionaries/1.2.643.5.1.13.13.11.1005/passport/2.27;
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...")
11. Приказ Федерального медико-биологического агентства от 3.04.2017 г. №59 "О совершенствовании мероприятий по профилактике клещевого вирусного энцефалита среди населения и на территориях, подлежащих обслуживанию ФМБА России"

12. «МУ 3.5.3011-12. 3.5. Дезинфектология. «Неспецифическая профилактики клещевого вирусного энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.04.2012 г.) вместе с «Правилами поведения на территории, опасной в отношении клещей рода Ixodes»).
13. Приказ Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н (ред. от 12.12.2023) "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок".
14. Государственный реестр лекарственных средств (http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx);
15. Стандарты лечебного питания. Методическое руководство. 2017 г. Доступ: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/manuals/adults//
16. <Письмо> Роспотребнадзора от 30.01.2025 №02/1616-2025-27 «О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2024 году»

Дифференциальная диагностика менингитов [1,2,6,12,13,16]

Признак	Вирусные менингиты	Гнойные менингиты	Субарахноидальное кровоизлияние	Кровоизлияние в мозг	Грипп и ОРЗ
Жалобы	Головные боли, озноб, лихорадка до 38^0С	Сильная распирающая головная боль	Интенсивные головные боли, иногда - диплопия	Утрата сознания	Тяжесть в голове, «тупая» головная боль
Типичное начало	Острое, лихорадка	Острое, ±субфебрилитет+ расстройство сознания	Инсультообразное, «кинжальный удар» в голову	Внезапное, после физических нагрузок	Острое
Выраженность менингеальных симптомов	Умеренная, преобладает ВЧГ	Резко выражены с первых часов, реже со 2-3 суток болезни	Резко выражены с первым минут болезни	Умеренно выражены	Отсутствуют, ±выбухание большого родничка
Общеинфекционные симптомы	Нередко катаральные явления	Лихорадка, снижение аппетита	Гипертермия через 12-24 часа от начала	Гипертермия через 12-24 часа от начала	Катарральные явления в

	и диспепсия		кровоизлияния	кровоизлияния	верхних дыхательных путях, боль в горле
Общемозговые симптомы	Рвота, светобоязнь, гиперестезия	Повторная рвота, выбухание большого родничка	Тошнота, рвота	Нарушение сознания	Возможна тошнота, рвота
сознание	Обычно сомноленция, реже оглушение, сопор, бред	Сопор, кома, у более старших детей – бред, галлюцинации	Оглушение, сопор	Кома, реже оглушение и сопор	В тяжелых случаях – сомноленция или оглушение
Очаговые симптомы	«Мерцающие»	Птоз, диплопия, косоглазие, гемипарезы на фоне нарушения сознания	нестойкие	Гемиплегия, нарушение речи, судороги	Не определяются
Соматические проявления	Миалгии, ангина, паротит, сыпь	Геморрагическая сыпь, пневмония, отит	Головокружение, ±врожденная аневризма сосудов головного мозга	Головокружение, гипертония, ±аномалия сосудов головного мозга	Ринит, ларингит, бронхит, конъюнктивит, пневмония
Анализ крови	Лейкопения с лимфоцитозом при нормальной или слегка повышенной СОЭ	Нейтрофиллез, ускорение СОЭ	± лейкоцитоз через 24 часа после кровоизлияния	± лейкоцитоз через 24 часа после кровоизлияния	Лейкопения, лимфоцитоз, нормальная СОЭ
Возраст	Школьники и подростки	Любой, при гемофильном и менингококковом менингите – ранний	любой	Любой, чаще школьники и подростки	Любой, чаще дети раннего возраста
Сезонность	Весенне-летне-осенняя,	В любое время года, чаще зимой, возможны	В любое время года	В любое время года	В холодно

	нередко – эпидемические вспышки	групповые заболевания			е время года

Дифференциальная диагностика серозных менингитов у детей [2]

Признак	Серозный менингит				
	Энтеровирусный	Паротитный	Лимфоцитарный хориоменингит	Менингеальная форма полиомиелита	Менинит, вызванный вирусом клещевого энцефалита
Возраст	Чаще дошкольники и младшие школьники; редко - дети до 1 года	Чаще дошкольники и младшие школьники; не болеют дети до 1 года	Преимущественно школьники и взрослые	Непривитые дети раннего возраста	Любой возраст, чаще школьный
Сезонность	Летне-осенняя	Зимне-весенняя	Чаще весенняя	Летне-осенняя	Весенне-летняя
Путь передачи	Воздушно-капельный, фекально-оральный	Воздушно-капельный	Трансмиссивный, капельный, алиментарный	Воздушно-капельный и фекально-оральный	Трансмиссивный, реже - алиментарный
Преморбидный фон	ПЭП	ПЭП	ПЭП	ПЭП	Часто ПЭП
Начало болезни	Острое	Острое	Острое	Острое	Острое
Температура тела	Чаще до $38,5^0$С, длительностью до 2-5 дней, в 15-20% двухволновая	$37,5-38,5^0$С в течение 4-6 дней	До 39^0С в течение 14 дней с последующим субфебрилитетом, иногда волнообразная	$38-39^0$С, 3-5 дней, чаще двухволновая	$38-40^0$С, длительность 4-6 дней. В 25-30% случаев - двухволновая
Преобладающий синдром	Гипертензионный	Гипертензионный	Резко выраженный гипертензионный и менингеальный	Менингорадикулярный	Менингеальный
Головная боль	Резкая, непродолжительная	Сильная 3-4 дня	Сильная; вначале постоянная, затем - приступообразная	Непостоянная, умеренная	Резкая, мучительная

Менингеальные симптомы	Слабовыраженные, диссоциированные, кратковременные; отсутствуют в 15-20% случаев	Умеренные или средневыраженные 1-1,5 недели	Резко выраженные, 1-2 недели	Выраженные, стойкие	Выраженные длительные
Симптомы поражения ЦНС	В 1/3-1/2 случаев преходящая анизорефлексия, легкое поражение ЧМН	Иногда поражение лицевого и слухового нервов, атаксия, гиперкинезы	Преходящая анизорефлексия, пирамидные знаки, нарушения координации	Нехарактерны; иногда нистагм, анизорефлексия	В начале болезни – заторможенность, сонливость, иногда сопор, лихорадочный бред, расстройство сознания
Возможны соматические нарушения	Герпетическая ангина, миалгия, экзантема	Паротит, панкреатит, орхит	Экзантема, орхит, фарингит	Экзантема, назофарингит. Спонтанные мышечные боли, боли в позвоночнике	Умеренные катарральные явления
ЦСЖ: цвет	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный		
цитоз $*10^6$/л	Вначале сочетанный, затем лимфоцитарный до 30-800	Вначале сочетанный, затем лимфоцитарный 100-1500	Лимфоцитарный (до 95%) 100-1500	Нейтрофильно-лимфоцитарный 50-200	Умеренный лимфоцитарный плеоцитоз от 50-150
белок г/л	0,066-0,33	0,33-1,0	0,3-0,8	4-6	2-5
глюкоза	Норма	Норма	Норма		
хлориды	Норма	Норма	Норма		
санация	Через 2-3 недели	Через 3 недели	На 3-5 неделе	На 3-4 неделе	
Картина крови	Норма, иногда небольшой лейкоцитоз или лейкопения, умеренно повышенная СОЭ, к началу 2 недели – эозинофилия	Норма, иногда небольшой лейкоцитоз или лейкопения, умеренно повышенная СОЭ	Нормоцитоз или лейкопения, значительный лимфоцитоз и умеренно повышенная СОЭ	Норма, иногда небольшой лейкоцитоз или лейкопения, умеренно повышенная СОЭ, к началу 2 недели – эозинофилия	Умеренный лейкоцитоз, реже лейкопения, может быть лимфоцитоз, умеренно повышенная СОЭ
Течение	Острое	Острое	Чаще затяжное, изредка сверхострое	Острое	Острое; в 1/3 случаев хронически-прогредиентное

Дифференциальная ликвородиагностика вирусных менингитов у детей [2]

Клини-ческая форма	Давление ЦСЖ, мм вод.стб	Прозрачность	цвет	Плеоцитоз $*10^6$/л4	Протеинорахия г/л	Фибриновая сетка или пленка	Содержание глюкозы, г/л
Вирусные серозные менингиты	Повышено 300-500	Прозрачный	Бесцветный, редко слегка опалесцирующий	25-3000 лимфоцитарный (40-100%)	Норма или умеренно повышенное, в среднем до 0,3-0,6	Редко, в 0,5-1% случаев	Норма (60-70% от концентрации глюкозы в крови)
Гнойные менингиты	200-500	Мутный	Молочного цвета (менингококковый), зеленый (гемофильная палочка), желтовато-стальной (пневмококковый)	1-60, нейтрофильный до 50-100%	Повышено до 0,5-10 и более	Часто грубый осадок на дне	Нормальный или снижен до 0,3-0,4
Спонтанное субарахноидальное кровоизлияние	200	Опалесцирующий	С равномерно окрашенной примесью крови в 3х пропорциях	За счет клеток крови; до 100-200	Повышено до 0,5-10 и более	Осадок из измененных эритроцитов	Норма
Синдром менингизма при острых инфекциях	До 200	Прозрачный	Бесцветный	Лимфоциты 4-10	Нормальное или пониженное – «разведенный» ликвор	Без осадка	Норма

Противопоказания для проведения спинномозговой пункции [30]

1. нарушение уровня сознания (ШКГ менее 9 баллов), или флюктуирующее сознание;
2. относительная брадикардия и гипертензия;

3. очаговая неврологическая симптоматика;
4. судороги;
5. нестабильная гемодинамика;
6. неадекватная реакция зрачков на свет;
7. синдром «кукольных глаз»;
8. септический шок;
9. прогрессирующая геморрагическая сыпь;
10. нарушения гемостаза;
11. уровень тромбоцитов менее 100 х10^9/л;
12. проводимая антикоагулянтная терапия;
13. локальная инфекция кожи и мягких тканей в зоне проведения ЛП;
14. дыхательная недостаточность.

Транспортировка/госпитализация больного с нарастающей внутричерепной гипертензией (ВЧГ)/ОГМ в связи с возможностью развития жизнеугрожающих состояний должна осуществляться бригадой анестезиологии-реанимации, в том числе педиатрической иди экстренной консультативной при условии возможности проведения ИВЛ.

Шкала участия детей и подростков (Child and Adolescent Scale of Participation, CASP) [80]

-Инструкции-

1. Эта шкала задает вопросы о вашем участии в мероприятиях дома, в школе и в обществе. Также есть несколько вопросов о вспомогательных приспособлениях, которые используются или были сделаны, чтобы помогать вам принимать участие.

2. Нет правильных или неправильных ответов. Вам придется выбрать и, в некоторых случаях, написать ответ, который наилучшим образом описывает вашу ситуацию и то, что помогает или мешает вашему участию. Если вы не уверены в том, как ответить на вопрос, напишите свое лучшее предположение.

Ваше имя _____

Ваш возраст (*в годах*) _____

Дата заполнения опроса_____

(День /Месяц / Год)

Нам интересно узнать о мероприятиях, в которых вы участвуете дома, в школе и в общественной жизни. Вас спросят о вашем текущем уровне участия в мероприятиях по сравнению с другими детьми вашего возраста. Для каждого пункта выберите один из следующих ответов:

Полное участие, вы участвуете в мероприятиях так же или чаще, чем ваши сверстники
[*С вспомогательными устройствами или оборудованием или без них.*]

Несколько ограниченный, вы участвуете в мероприятиях несколько меньше, чем ваши сверстники.
[*Вам также может потребоваться помощь.*]

Очень ограниченный, вы участвуете в мероприятиях гораздо меньше, чем ваши сверстники.
[*Вам также может потребоваться помощь.*]

Не в состоянии, вы не можете участвовать в мероприятиях, хотя ваши сверстники участвуют.

Не применимо, ваши сверстники не должны были бы участвовать в мероприятиях.

По сравнению с вашими сверстниками, каков ваш текущий уровень участия в следующих мероприятиях? (ДОМАШНЕЕ УЧАСТИЕ)	**Полное участие**	**Несколько ограниченный**	**Очень ограниченный**	**Не в состоянии**	**Не применимо**
1) Социальные, игровые или досуговые мероприятия с членами семьи дома (например, игры, хобби, «тусовки»)					
2) Социальные, игровые или развлекательные мероприятия с друзьями дома (могут включать разговоры по телефону или интернету)					
3) Домашние дела, обязанности и принятие решений по дому (например, участие в домашних делах и в обсуждении семейных мероприятий и планов)					
4) Деятельность по уходу за собой (например, прием пищи, одевание, купание, расчесывание волос, использование туалета)					

5) Перемещение по дому и вокруг него					
6) Общение с другими людьми дома					

По сравнению с вашими сверстниками, каков ваш текущий уровень участия в следующих мероприятиях? (ОБЩЕСТВЕННОЕ УЧАСТИЕ)	**Полное участие**	**Несколько ограниченный**	**Очень ограниченный**	**Не в состоянии**	**Не применимо**
7) Общение, игры или досуг с друзьями по соседству и другими людьми (например, казуальные игры, «тусовки», походы в общественные места, такие как кинотеатр, парк или ресторан)					
8) Общественные мероприятия (например, командные виды спорта, клубы, праздничные или религиозные мероприятия, концерты, парады и ярмарки)					
9) Передвижение по городу (например, общественные здания, парки, рестораны, кино) [*Пожалуйста, подумайте о своем основном способе передвижения, а не о том, как вы пользуетесь транспортом*]					
10) Общение с другими людьми					
По сравнению с вашими сверстниками, каков ваш текущий уровень участия в следующих мероприятиях? (ШКОЛЬНОЕ УЧАСТИЕ)	**Полное участие**	**Несколько ограниченный**	**Очень ограниченный**	**Не в состоянии**	**Не применимо**
11) Образовательные (академические) занятия с другими учащимися в школе					
12) Социальные, игровые и развлекательные мероприятия с другими учениками в школе (например, «времяпрепровождение», спорт, клубы, хобби, творчество, занятия в обеденное время или на переменах)					
13) Перемещение по школе (например, чтобы добраться до туалета и воспользоваться им, детская площадка, столовая,					

библиотека или другие помещения и вещи, доступные другим студентам вашего возраста)					
14) Использование учебных материалов и оборудования, доступных другим учащимся в вашем классе (например, книги, компьютеры, стулья и столы)					
15) Общение с другими учащимися и взрослыми в школе					

По сравнению с вашими сверстниками, каков ваш текущий уровень участия в следующих мероприятиях? (ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПО ПРОЖИВАНИЮ ДОМА И В ОБЩЕСТВЕ)	**Полное участие**	**Несколько ограниченный**	**Очень ограниченный**	**Не в состоянии**	**Не применимо**
16) Домашние дела (например, приготовление пищи, стирка, мытье посуды)					
17) Покупки и управление деньгами (например, покупки в магазинах)					
18) Управление ежедневным расписанием (например, выполнение и завершение ежедневных действий в определенное время; организация и корректировка времени и графика по мере необходимости**)**					
19) Использование транспорта для передвижения при необходимости (например, туда и обратно с учебы, работы, общественных или развлекательных мероприятий) [*Управление транспортным средством или использование общественного транспорта*]					
20) Трудовая деятельность и обязанности (например, выполнение рабочих задач, пунктуальность, посещаемость и умение ладить с руководителями и коллегами)					

Пожалуйста, опишите препятствия, которые мешают вашему участию в вышеупомянутых мероприятиях [*Пожалуйста, напишите четко*]:

Пожалуйста, опишите вспомогательные предметы/помощников, которые помогают вам участвовать в вышеупомянутых мероприятиях [*Пожалуйста, напишите четко*]:

Используете ли вы в настоящее время какие-либо вспомогательные устройства или оборудование, помогающие вам участвовать (например, адаптированные кухонные принадлежности, стул для душа, записная книжка для школы, ежедневник, компьютер)?

□ ДА

□ НЕТ

[Если Да], пожалуйста, укажите какие именно.

Были ли внесены какие-либо изменения в обстановку вашего дома, школы (или работы), чтобы помочь вам принять участие (например, переставить мебель и материалы,

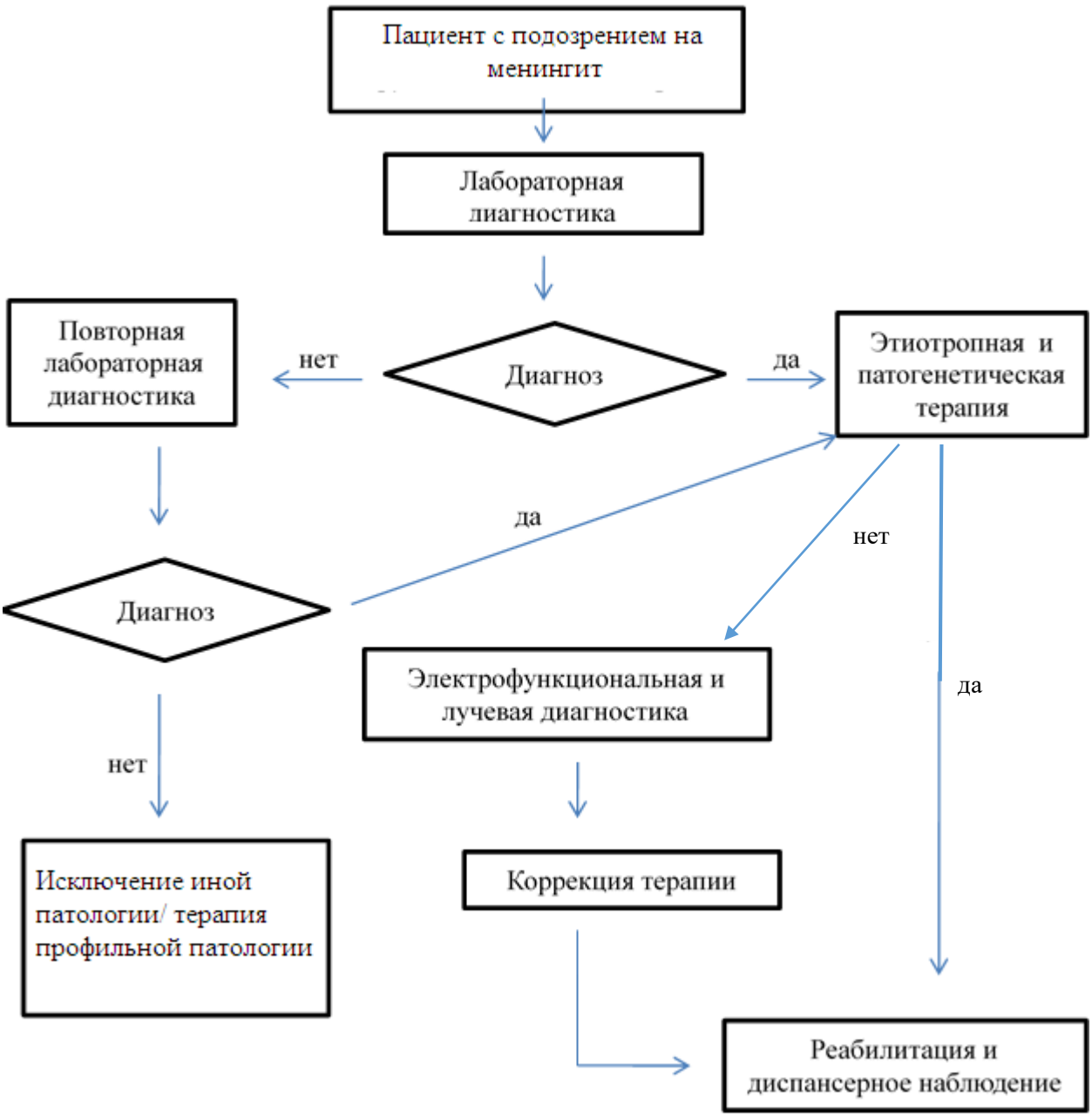
отрегулировать освещение или уровень шума, построить пандус или другие физические сооружения)?

□ДА
□НЕТ

[Если Да], пожалуйста опишите

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Вирусный серозный менингит



Приложение В. Информация для пациента

Вирусный серозный менингит – нейроинфекционное заболевание, характеризующееся воспалением оболочек головного мозга.

Какие инфекции опасны по развитию вирусного менингита?

Вирусный серозный менингит является проявлением лимфоцитарного хориоменингита, а также может развиться как осложнение любой вирусной инфекции. Наиболее часто встречают вирусные менингиты при энтеровирусной инфекции, аденовирусной инфекции, герпесвирусной инфекции (вызванной вирусами герпеса 1,2 типа, вирусом варицелла зостер), кори, эпидемическом паротите, опоясывающем лишае, в результате инфицирования вирусом клещевого энцефалита.

Есть ли сезонность заболеваний?

Характерна сезонность для энтеровирусной инфекции – преимущественно весенне-летний периоды (но случаи могут наблюдаться круглогодично) и для инфекций, передающихся иксодовыми клещами - период с апреля по октябрь (до первых заморозков), когда наблюдается активность клещей.

Чем грозит развитие вирусного серозного менингита?

При ВМ возможно развитие осложнений, которые могут при водить к формированию неврологического дефицита, что может потребовать проведение многократных курсов медицинской реабилитации.

Профилактика вирусных инфекций. Самым действенным методом является вакцинопрофилактика всех вакциноуправляемых инфекций согласно графику, указанному в Национальном календаре профилактических прививок, а также по эпидемическим показаниям. Кроме того, вероятность развития неврологических осложнений позволяет снизить и вакцинация против ветряной оспы, клещевого энцефалита, кори, эпидемического паротита и других возбудителей вирусных инфекций. Кроме того, необходимо постоянно соблюдать правила личной гигиены, при подготовке к походу в лес необходимо выбирать максимально закрытую одежду, исключающую возможность проникновения клеща к открытым участкам тела, использовать репелленты с противоклещевым действием, а после длительного пребывания в лесу необходимо проводить самоосмотры и взаимоосмотры. Следует избегать контактов (при невозможности – сокращать время контакта) с больными вирусными инфекциями. Необходимо тщательно мыть овощи, фрукты, зелень перед употреблением в пищу, по возможности проводить термическую обработку продуктов питания.

Что делать, если присосался клещ?

В случае присасывания клеща следует быстро обратиться в медицинское учреждение, где его удалят и проведут экстренную профилактику клещевого энцефалита иммуноглобулином против клещевого энцефалита.

Если по какой-то причине у вас нет возможности обратиться за помощью в медицинское учреждение, то клеща придется удалять самостоятельно с применением средств, позволяющих избежать контакта клеща с кожей, причем, чем раньше Вы удалите впившегося паразита, тем лучше. Удаленного клеща следует поместить в небольшую герметично закрывающуюся емкость с небольшим кусочком чуть влажной ваты или салфетки и в течение двух дней клеща надо отвезти в лабораторию, занимающуюся исследованием клещей.

Что делать, если у ребенка развилось нарушение сознания или появилась головная боль?

Необходимо вызвать врача на дом для осмотра. При подозрении на ВМ, развитии судорог, нарушения сознания, появления симптомов поражения нервной системы необходима госпитализация в стационар.

Профилактика ВМ проводится в двух направлениях: прививки (вакцинация) - специфическая профилактика вирусных инфекций, и предупредительные меры – неспецифическая профилактика.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1

Клиническая шкала оценки уровня сознания у больных старше 4-х лет [21]

Оригинальное название. Шкала Глазго (ШКГ) GlasgowComaScale

Источник: https://www.glasgowcomascale.org/

Тип: шкала

Назначение: Критерий для оценки уровня сознания и комы, коррелирует с тяжестью церебрального повреждения и прогнозом.

Содержание: Шкала состоит из трех тестов, оценивающих реакцию открывания глаз, а также речевые и двигательные реакции. За каждый тест начисляется определенное количество баллов. В тесте открывания глаз от 1 до 4, в тесте речевых реакций от 1 до 5, а в тесте на двигательные реакции от 1 до 6 баллов. Уровень сознания выражается суммой баллов по каждому из параметров

Шкала комы Глазго /GlasgowComaScale/

Признак	Баллы
Открывание глаз	
Отсутствует	1
Как реакция на боль	2
Как реакция на голос	3
Спонтанное	4
Двигательная реакция	
Отсутствуют	1
Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение	2
Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение	3
Отдергивание конечности в ответ на болевое раздражение	4
Целесообразное движение (отталкивание) на болевое раздражение	5
Выполнение движений по команде	6
Вербальная реакция	
Отсутствует	1
Нечленораздельные звуки	2
Бессвязные слова, ответ не соответствует вопросу	3
Спутанная речь	4
Норма	5

Интерпретация результатов:

15 баллов — сознание ясное;

14-13 баллов — умеренное оглушение;

12—11 баллов — глубокое оглушение;

10—8 баллов — сопор;

7-6 баллов — умеренная кома;

5-4 баллов — глубокая кома;

3 балла — запредельная кома, смерть мозга.

Приложение Г2

Модифицированная шкала комы Глазго для оценки уровня сознания младенцев и детей (Modified Glasgow Coma Scale for Infants and Children) [19].

Оригинальное название. Шкала Глазго (ШКГ) GlasgowComaScale

Источник: https://www.glasgowcomascale.org/

Тип: шкала

Назначение: Критерий для оценки уровня сознания и комы, коррелирует с тяжестью церебрального повреждения и прогнозом у младенцев и детей до 4 лет.

Содержание: Шкала состоит из трех тестов, оценивающих реакцию открывания глаз, а также речевые и двигательные реакции. За каждый тест начисляется определенное количество баллов. В тесте открывания глаз от 1 до 4, в тесте речевых реакций от 1 до 5, а в тесте на двигательные реакции от 1 до 6 баллов. Уровень сознания выражается суммой баллов по каждому из параметров.

Симптомы	Баллы
Открывание глаз	
Произвольное	4
Как реакция на голос	3
Как реакция на боль	2
Отсутствует	1
Речевая продукция	
Ребенок активен, улыбается, следит за предметами, интерактивен	5
При плаче можно успокоить, неполноценная интерактивность	4
При плаче успокаивается ненадолго, стонет	3
Не успокаивается при плаче, беспокоен	2
Плач и интерактивность отсутствуют	1
Двигательная активность	
Выполняет движение по команде	6
Целесообразное движение по команде (отталкивание)	5

Отдергивание конечности в ответ на болевое раздражение	4
Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение (декортикация)	3
Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение (децеребрация)	2
Отсутствие движений	1

Интерпретация результатов:

15 баллов – сознание ясное;

10-14 баллов – умеренное и глубокое оглушение;

9-10 баллов – сопор;

7-8 баллов – умеренная кома (кома 1);

5-6 баллов – терминальная кома (кома 2);

3-4 балла – гибель коры (кома 3).

Утверждено:
Президент
Общероссийской
общественной организации
«Российское общество
дерматовенерологов
и косметологов»
Приказ № 33/2025-КР
от 03.12.2025
_____ А.А. Кубанов

Клинические рекомендации

Розовый лишай Жибера

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **L42**

Возрастная группа: Взрослые

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) 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) 6

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 7

2.1 Жалобы и анамнез 7

2.2 Физикальное обследование 7

2.3 Лабораторные диагностические исследования 8

2.4 Инструментальные диагностические исследования 8

2.5 Иные диагностические исследования 8

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 9

3.1 Консервативное лечение 9

3.2 Хирургическое лечение 10

3.3 Иное лечение 10

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 10

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики....11

6. Организация оказания медицинской помощи....11

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 11

Критерии оценки качества медицинской помощи. 11

Список литературы....12

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций....14

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 15

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 16

Приложение Б. Алгоритмы действий врача....187

Приложение В. Информация для пациента 18

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 18

Список сокращений

МКБ – Международная классификация болезней

УФ – ультрафиолет

Термины и определения

Розовый лишай Жибера (питириаз розовый, болезнь Жибера, розеола шелушащаяся, pityriasis rosea) – острый воспалительный самостоятельно разрешающийся дерматоз, для которого характерны типичные овальные или монетовидные пятнисто-папулезные и эритематозно-сквамозные очаги, первично располагающиеся на туловище и проксимальной поверхности конечностей.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Розовый лишай Жибера (питириаз розовый, болезнь Жибера, розеола шелушащаяся, pityriasis rosea) – острый воспалительный самостоятельно разрешающийся дерматоз, для которого характерны типичные овальные или монетовидные пятнисто-папулезные и эритематозно-сквамозные очаги, первично располагающиеся на туловище и проксимальной поверхности конечностей.

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

Причина заболевания неизвестна. Общепризнанной является гипотеза инфекционного, в первую очередь вирусного происхождения, однако этиологический агент до настоящего времени не выявлен. Косвенными свидетельствами инфекционной природы заболевания являются его сезонные колебания, наличие продромальных симптомов у некоторых больных, а также цикличность течения и развитие иммунитета [1,2].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Поражаются преимущественно подростки и молодые люди; пожилые и дети младшего возраста болеют редко. Заболевание чаще развивается весной и осенью. К врачу-дерматовенерологу с этим заболеванием обращаются 1-2% пациентов. Обычно бывает один эпизод заболевания, два и более встречаются редко. Хотя болезнь не является высокозаразной, заболеваемость выше в тесно контактирующих группах (семьи, военнослужащие и т.п.) [3].

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

L42 – Питириаз розовый [Жибера]

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Отсутствует.

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

В 80% случаев сначала появляется яркая, овальная, слегка приподнятая над уровнем кожи эритематозно-сквамозная бляшка с эксцентричным ростом, диаметром 2-5 см, обычно на туловище с незначительным шелушением в центре. Такой элемент называют «материнской» бляшкой. Иногда «материнская бляшка» отсутствует или имеются несколько «материнских бляшек». Через 1-2 недели появляются множественные отечные, розоватого цвета пятна диаметром до 1-2 см овальных очертаний, расположенные симметрично своей длинной осью вдоль линий Лангера. Центр их нежно-складчатый, буровато-желтый, с незначительным шелушением. Шелушение более характерно на границе центральной и периферической зон в виде характерного «воротничка». Такие патогномоничные для розового лишая элементы принято сравнивать с медальонами. Высыпания появляются не одновременно, а вспышками, что обусловливает эволюционный полиморфизм. Элементы начинают разрешаться с центральной части, которая бледнеет и освобождается от роговых чешуек, пигментируется. Постепенно исчезает венчик эритемы, оставляя незначительно выраженную гиперпигментацию.

Могут наблюдаться также атипичные формы розового лишая: уртикарная, папулезная, везикулезная, возникающие из-за раздражения кожи при трении, потливости, нерациональной наружной терапии. Однако и в этих случаях высыпания располагаются вдоль линий Лангера. Заболевание, как правило, не рецидивирует. Спонтанное выздоровление обычно происходит на 4-5 неделе. В ряде случаев встречается гипо- или гиперпигментация, которая чаще появляется или становится более выраженной под воздействием солнца или УФ-Б - терапии.

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

Критерии установления диагноза/состояния: *диагноз розового лишая Жибера устанавливается на основании клинических проявлений заболевания.*

2.1 Жалобы и анамнез

Пациенты жалуются на наличие высыпаний. Общее состояние больных обычно не нарушается. Как правило, зуда не бывает. Легкий зуд обычно вызывается избыточным раздражением кожи физическими факторами (механическими, термическими, лучевыми), лечением антисептиками и дезинфицирующими средствами или противогрибковыми препаратами, применяемыми в дерматологии.

Нередко прослеживается связь дебюта заболевания с недавно перенесенной инфекцией, переохлаждением, предшествующим нарушением общего состояния.

2.2 Физикальное обследование

Для постановки диагноза основным является проведение визуального осмотра кожных покровов пациента (визуальное исследование в дерматологии A01.01.002). См. раздел «Клиническая картина».

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на розовый лишай Жибера в сложных случаях для дифференциальной диагностики определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови с целью исключения сифилиса [3,16,17].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на розовый лишай Жибера в сложных случаях для дифференциальной диагностики в целях исключения микоза микроскопическое исследование соскоба с кожи на грибы (дрожжевые, плесневые, дерматомицеты) [16,17].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- **Рекомендуется** в сложных случаях для дифференциальной диагностики патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала кожи из очага поражения пациентам при затруднении диагностики [4, 5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Морфологические изменения при розовом лишае Жибера характеризуются диффузным или очаговым паракератозом, отсутствием зернистого слоя, незначительным акантозом, очаговым спонгиозом, образованием везуикул и дискератозом. В дерме могут наблюдаться отек, гомогенные коллагенговые волокна, периваскулярный инфильтрат из лимфоцитов.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Не применяются.

2.5 Иные диагностические исследования

Не требуются.

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

Обычно самопроизвольное выздоровление наступает через 2-12 недель от начала заболевания. Неосложненное течение розового лишая лечения не требует. Больным рекомендуется ограничить прием водных процедур (особенно горячей воды), пользование мочалкой, растирание жестким полотенцем, использование агрессивных поверхностно-активных веществ. Для улучшения состояния кожи возможно использование увлажняющих средств. Важно не вызывать раздражения кожи обильным потоотделением, не пропускающей воздуха одеждой из шерсти или синтетики. При генерализации процесса, выраженном экссудативном характере высыпаний, аллергических проявлениях, экзематизации, наличии зуда показана терапия [13].

3.1 Консервативное лечение

- При распространенном поражении кожи, сопровождающемся выраженным зудом, пациентам с розовым лишаем Жибера **рекомендуются** для наружной терапии кортикостероиды, применяемые в дерматологии [3,6-11,18]:

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

*Комментарии: Предпочтительно использование таких средства как алклометазон крем, мазь 0,05% наружно на пораженные участки кожи, 2–3 раза в сутки 5-7 дней [11, 15,19] или #метилпреднизолона ацепонат крем, мазь 0,1% 2 раз в сутки тонким слоем на пораженные участки кожи в течение 5-7 дней или мометазон** крем, мазь 0,1% 1 раз в сутки тонким слоем на пораженные участки кожи в течение 7-28 дней [11, 15,19].*

*Предпочтительно использование кортикостроидов с низкой активностью (группа I). кортикостероидов с умеренной активностью (группа II), таких как гидрокортизон**, алклометазон.*

- Для купирования зуда пациентам с розовым лишаем Жибера **рекомендуются** антигистаминные средства системного действия [3,5-7, 14]:

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Предпочтительно использование таких средств, как цетиризин** 10 мг 1 р/сутки 7-10 дней, лоратадин**, хлоропирамин**, клемастин [10, 11, 12].*

- При неэффективности наружной терапии и сохраняющихся выраженных клинических проявлениях заболевания пациентам с розовым лишаем Жибера **рекомендуются** кортикостероиды системного действия [7,14,18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Системная терапия назначается в редких случаях, обычно используются малые дозы #преднизолона** **внутрь 15-20 мг в сутки** до купирования основной клинической симптоматики[14,19].*

3.2 Хирургическое лечение

Не применяется.

3.3 Иное лечение

- **Рекомендуется** пациентам с розовым лишаем Жибера при неэффективности наружной терапии, сохраняющихся выраженных клинических проявлениях заболевания:

Фототерапия кожи.

Ультрафиолетовое облучение кожи. Общая узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия.

Ультрафиолетовое облучение кожи. Локальная узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (средневолновая терапия с длиной волны 280-320 нм) [11, 13, 14,17,18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *При этом виде терапии возможно появление поствоспалительной гиперпигментации. Назначается курсом по схеме 5 раз в неделю в течение 1-2 недель [19]. Применение этой терапии может снижать тяжесть заболевания, но не уменьшать продолжительность.*

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

Не разработана

6. Организация оказания медицинской помощи

Помощь проводится в амбулаторных условиях. Госпитализация не требуется.

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

Предупреждение вирусной и бактериальной инфекции у пациента снижает риск развития заболевания.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка
1.	Проведена наружная терапия лекарственными препаратами группы кортикостероиды, применяемые в дерматологии при распространенном поражении кожи, сопровождающимся выраженным зудом	Да/нет
	При неэффективности наружной терапии и сохраняющихся выраженных клинических проявлениях заболевания проведена терапия кортикостероидами системного действия и/или Фототерапия кожи; Ультрафиолетовое облучение кожи. Общая узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия; Ультрафиолетовое облучение кожи. Локальная узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия	Да/нет
	При зуде проведена терапия антигистаминными средствами системного действия	Да/нет

Список литературы

1. Singh M., Pawar M., Chuh A., Zawar V. Pityriasis rosea: elucidation of environmental factors in modulated autoagressive etiology and dengue virus infection. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat 2019; 28 (1):15-20.
2. Stulberg D.L.,Wolfrey J. Pityriasis rosea. Am Fam Physician 2004; 69(1):87-91.
3. В.П.Адаскевич . Розовый лишай. Consilium Medicum. Дерматология. (Прил.) 2013; 1: 13-17.
4. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни: учебник. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – с. 321.
5. К. Вулф, Р. Джонсон, Д. Сюрмонд. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник. Второе русское издание. Пер. с англ. – М., «Практика», 2007. – с. 170.
6. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. - С. 1244
7. Drago F., Rebora A. Treatments for pityriasis rosea. Skin Therapy Lett2009;14(3):6-7.
8. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Москва, «Медпресс-информ», 2008, С.727.
9. Фицпатрик Т. Дерматология атлас-справочник. - М.: ПРАКТИКА, 1999. – С. 1044 Европейское руководство по лечению дерматологических болезней.
10. ZuurenE.J., FedorowiczZ., ChristensenR., LavrijsenA., ArentsB.W.M. Emollients and moisturisers for eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2.
11. Chuh A.A., Dofitas B.L., Comisel G.G. et al. Interventions for pityriasis rosea. Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD005068.
12. Contreras-Ruiz J, Peternel S, Jiménez Gutiérrez C, Culav-Koscak I, Reveiz L, Silbermann-Reynoso MDL. Interventions for pityriasis rosea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 10.
13. Mahajan K, Relhan V, Relhan AK, Garg VK. Pityriasis Rosea: An Update on Etiopathogenesis and Management of Difficult Aspects. Indian J Dermatol. 2016;61(4):375-384.
14. Cash J.C., Glass C.A., Fraser D., Corcoran L., Edwards M. Canadian Family Practice Guidelines. – Springer Publishing Company, 2019. – 712 p.
15. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 5-е изд., перераб. и до. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.
16. Jose M Villalon-Gomez [1] Pityriasis Rosea: Diagnosis and Treatment //Am Fam Physician2018

17. Kathy VanRavenstein, PhD, FNP-BC, and Barbara J. Edlund, PhD, ANP, BC Diagnosis and management of pityriasis rosea//Dermatology DilemmasKhushbu Mahajan [1], Vineet Relhan Pityriasis Rosea: An Update on Etiopathogenesis and Management of Difficult Aspects //Nurse Pract 2016
18. Katsambas, A. D., Lotti, T. M., Dessinioti, C., & D'Erme, A. M. (Eds.). (2015). European Handbook of Dermatological Treatments. doi:10.1007/978-3-662-45139-7
19. Дерматология по Фицпатрику : в 4 т. Т. I / Fitzpatrick's Dermatology, 2-volume Set, 9th Edition под ред.: С. Кана, М. Амагаи, А. Л. Брукнер [и др.] ; пер. с англ. под ред. проф. Н. Н. Потекаева Издательство ГЭОТАР-Медиа, Типпрактическое руководство, Год2025
https://medbase.ru/book/ISBN9785970486306.html

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, г. Москва;
2. Монахов Константин Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова Минздрава России;
3. Хобейш Марианна Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова Минздрава России.
4. Карамова Арфеня Эдуардовна - кандидат медицинских наук, доцент, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.
5. Плахова Ксения Ильинична - доктор медицинских наук, доцент, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-специалисты: дерматовенерологи
2. Ординаторы и слушатели циклов повышения квалификации по указанной специальности.

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 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)

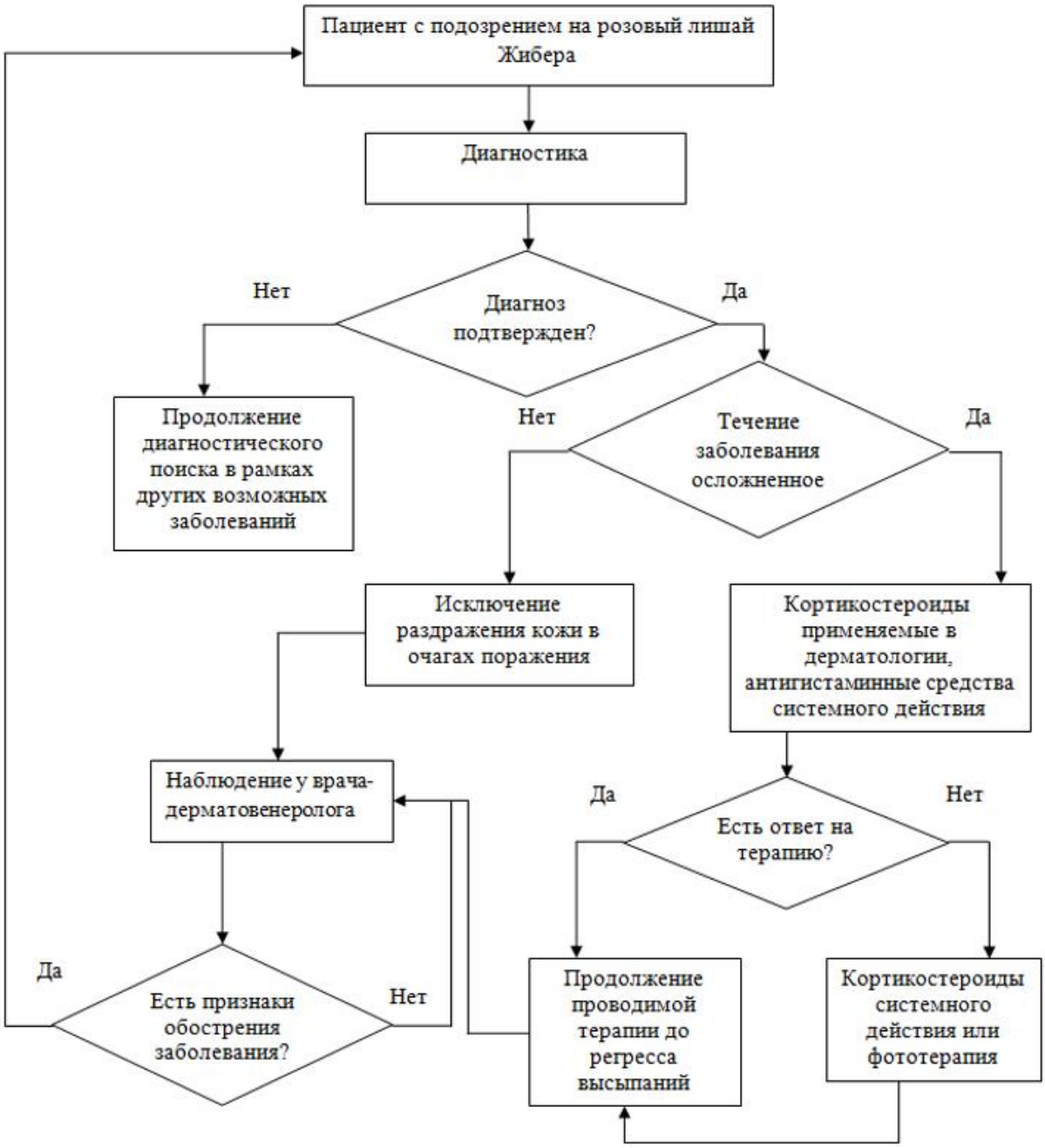
Порядок обновления клинических рекомендаций.

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

Медицинская помощь пациентам с розовым лишаем Жибера оказывается врачами-дерматовенерологами в амбулаторных условиях.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

1. Не рекомендуется избыточное раздражение кожи физическими факторами (механическими, термическими, лучевыми), лечение антисептиками и дезинфицирующими средствами или противогрибковыми препаратами, применяемыми в дерматологии , так как это может спровоцировать ухудшение течения заболевания и зуд.
2. Заболевание, как правило, не рецидивирует. Спонтанное выздоровление обычно происходит на 4-5 неделе.
3. Целесообразна профилактика вирусной и бактериальной инфекции у пациента с данным дерматозом.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациентов, приведенных в клинических рекомендациях.

Не применяются.

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Воспалительные заболевания челюстей. Одонтогенный остеомиелит челюсти

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **K10.2, M86**

Год утверждения (частота пересмотра): **2025**

Возрастная категория: **Дети**

Пересмотр не позднее:

Разработчик клинической рекомендации

Общероссийская Общественная «Общество специалистов в области челюстно-лицевой хирургии

Оглавление

Список сокращений 2
Термины и определения 3
I. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 4
1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 4
2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 4
3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 7
4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем. 8
5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 8
6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 10
II. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 12
1. Жалобы и анамнез. 12
2. Физикальное обследование. 13
3. Лабораторные диагностические исследования. 15
4. Инструментальные диагностические исследования. 16
5. Иные диагностические исследования. 18
6. Критерии установления заболевания или состояния 19
III. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 19
IV. Организация оказания медицинской помощи 30
V. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания 30
VI. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 34
VII. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 34
VII. Список литературы 37
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 44
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 45
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата 48
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 50
Приложение В. Информация для пациента 51
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 51

Список сокращений

ВХО – вторично-хронический остеомиелит

КТ – Компьютерная томография

ЛИИ - лейкоцитарный индекс интоксикации

ЛФК – лечебная физкультура

МП – медицинская помощь

МРТ - магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НПВС – нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

ПХО – первично-хронический остеомиелит

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧЛО – челюстно-лицевая область

ЭОД - электроодонтометрия зуба

ЭХО КГ – эхокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

Термины и определения

- ***Остеомиелит*** – воспалительное состояние костной ткани различной природы, которое начинается с медуллярной полости, быстро распространяется по системе гаверсовых каналов вовлекая в воспаление надкостницу и прилегающие мягкие ткани.
- ***Периостит*** – это воспалительное заболевание, вовлекающее надкостницу альвеолярного отростка и тела челюсти из одонтогенного или неодонтогенного очага.
- ***Секвестр*** – отграниченный воспалительно-некротический очаг костной ткани, располагающийся более или менее свободно и не подвергающийся аутолизу.
- ***Реабилитация*** — это система государственных, социальных, экономических, медицинских, профессиональных и других мероприятий, направленных на предупреждения развития заболеваний и осложнений, ведущих к временной или стойкой утрате трудоспособности и на возвращение больных и инвалидов в общество.
- ***Зубо-альвеолярный сегмент*** - условная единица объема альвеолярной части челюсти для оценки распространенности инфекционно-воспалительного процесса. Нижней границей зубо-альвеолярных сегментов бокового отдела нижней челюсти является канал нижней челюсти (canalis mandibule), переднего отдела – виртуальная горизонтальная плоскость, соединяющая подбородочные отверстия (foramen mentalae dex. et sin.). Верхней границей зубо-альвеолярных сегментов верхней челюсти является дно полости носа и верхнечелюстных синусов.
- ***Симптом Венсана*** – снижение чувствительности кожи над пораженным участком и/или нижней губой

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

1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Хронический остеомиелит — гнойное деструктивное или пролиферативное воспаление костной ткани более 4 недель, характеризующееся образованием секвестров или отсутствием тенденции к спонтанному выздоровлению с нарастанием резорбтивных и продуктивных изменений в костной ткани и периосте.

Хронический периостит челюсти — это хронический одонтогенный инфекционно-воспалительный процесс, при котором зона распространения может выходить за пределы пародонта одного зубо-альвеолярного сегмента, включая надкостницу, явившегося местом локализации входных ворот для возбудителя заболевания.

Первично-хронический остеомиелит (не гнойный) – фиброзно-костное продуктивное заболевание без выявленного этиологического триггера, характеризуется отсутствием образования гноя, свища и секвестрации с упорно-рецидивирующим течением и образованием избыточной костной ткани в зоне поражения.

Вторично-хронический остеомиелит - гнойное деструктивное или пролиферативное воспаление костной ткани более 4 недель, связанное с одонтогенной инфекцией, наличием инородных тел, травмой, пороком развития костной ткани или системными заболеваниями, который характеризуется некрозом минерализованных и костных тканей, нагноением, резорбцией, склерозом и гиперплазией.

Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (не гнойный) - хроническое неинфекционное заболевание, характеризующиеся периодами обострений и ремиссий и образованием многоочаговые литические поражения костей

Синдром SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) - вид хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита у взрослых, который связан с синовитом, акне, пустулезом, гиперостозом и остеитом.

2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Первично-хронический - небактериальное хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, которое также может быть связано с другими состояниями, включая аутоиммунные заболевания и синдромы, такие как синдром SAPHO, синдром Маджид и херувизм [7, 45]. В качестве этиологического фактора рассматривается ответ на бактериальный стимул, а также хронический периостит в результате мышечной гиперактивно-

сти [53]. Потенциальным тригером развития может быть Streptoccocus mitis [41], являющийся наиболее вероятным видом для транслокации через эпителиальные барьеры, при развитии нейтропении и развитии инфекционных осложнений [57]. Однако, в большинстве случаев посевы удаленных фрагментов челюстей стерильные [20, 41].

В настоящий момент преобладающей является генетическая теория [2, 52]. Нарушение генной экспрессии IL-10 с последующим нарушением противовоспалительного баланса может объяснить часть клинической картины первично-хронического остеомиелита [2, 52, 60]. Описана связь с аутоиммунными расстройствами, такими как хроническое воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона или артериит [30]. В 23-80% встречаются воспалительные кожные проявления: псориаз, пальмоплантарный пустолез, гангренозная пиодермия [5]. Около 50% родственников первой или второй степени родства лиц с хроническим остеомиелитом также имеют одно из этих связанных состояний, чаще всего псориаз или воспалительное заболевание кишечника [11, 22, 54], что свидетельствует о генетическом компоненте и восприимчивости к болезням. Однако различные аутоиммунные заболевания считаются ассоциированными с поражениями кожи и могут быть не включены в диагноз.

Вторично-хронический остеомиелит челюсти связан с инокуляцией микроорганизмов в челюсть в результате травмы или одонтогенной инфекции, чаще всего стоматологического происхождения (заболевание пульпы, удаление зуба или инородные тела) [13]. Другие причины, такие как стероиды, химиотерапевтические агенты и бифосфонаты, также могут быть связаны с этой формой остеомиелита. Одонтогенные микроорганизмы, такие как S. aureus, S. epidermidis и Actinomyces, обычно способствуют патогенезу остеомиелита челюстей, а 65-75 % микрофлоры приходится на неспоробразующие анаэробы [20].

Продуктивный периостит. Распространенными причинами периостальной реакции являются кариес коренных зубов с сопутствующими периапикальными поражениями и вторичным инфицированием пародонта, переломами и неодонтогенными инфекциями [56,49]. Чаще всего поражение располагается в области 1 коренного зуба, реже пролиферативный периостит возникает из-за кариеса третьего моляра [41]. Периостит развивается как осложнение хронического периодонтита в 74,6 % случаев, альвеолита – в 14,1% случаев, как осложнения перикоронита – в 6,3%, абсцедирующего пародонтита – в 3,5 %, нагноившихся челюстных кист – 1,7% случаев [80]. В роли инфекционных агентов преимущественно выступают облигатные микроорганизмы, такие как стафилококки и стрептококки, как причина периапикальной одонтогенной инфекции, однако формирование

пролифелирующего периостит относительно редкое одонтогенное осложнение [4,65]. Воспалительный процесс развивается на фоне низковирулентной инфекции в комбинации с активацией остеобластических процессов обусловленных сменным прикусом и активным остеогенезом.

Рарефицирующий или посттравматический периостит возникает как следствие хронической травмы и возникает чаще всего во фронтальном отделе нижней челюсти.

Патогенез первично-хронического остеомиелита все еще неясен. Гипотеза об инфекционной природе, не была подтверждена при множественных микробиологических анализах и бесполезностью лечения антибактериальными препаратами системного действия . Существует несколько теорий возникновения заболевания, но ни одна из них не может адекватно объяснить клинические проявления. Патофизиология развития ПХО рассматривается как дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, влияющие на клеточную и рецептор-специфическую индукцию цитокинов и хемокинов [25, 28]. Провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и TNF-a, а также противовоспалительные IL-10 [25, 29], IL-1β [55] играют важную роль в патогенезе заболевания. Воспалительные изменения в костях при данных иммунологических изменениях приводят к ускоренной дифференцировке, активации остеокластов, ускоренному ремоделированию и воспалению за счет усиления взаимодействия между рецептором-активатором ядерного фактора-кВ (RANK) и его растворимым лигандом RANKL на клетках-предшественниках остеокластов [46, 48]. Другим патофизиологическим тригером является связь измененного микробиома кожи и асептического воспаления костей, т.к. тяжелые кистозные угри и первично-хронический остеомиелит имеют несбалансированную экспрессию и секрецию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [46, 53].

В патогенезе вторичного *одонтогенного остеомиелита* решающая роль отводится погрешностям в лечении острого остеомиелита и нарушениям иммунного баланса, в основе которого лежит сенсибилизация организма множественными и хроническими очагами одонтогенной инфекции, усиливающаяся при обострении, и снижение общей реактивности организма. В основе продуктивного воспаления клеточно-опосредованный тип иммунной реакции (феномен аллергии 4 типа), исходом которого является образование грануломатозного воспаления и образования соединительной ткани, т.е. пролифелирующих участков, которые в последующем кальцинируются, стремясь ограничить очаг воспаления. Повышение проницаемости сосудов, происходящее как следствие активации клеток, участвующих в аллергических реакциях (тучные клетки, базофилы, макрофаги и др.) и

выброса ими огромного количества медиаторов аллергии и воспаления, приводят к нарушению свёртываемости и фибринолитической активности, образованию микротромбов в сосудах костного мозга и их гнойному расплавлению. Питательные каналы остеона подвергаются гнойному расплавлению, поражённый участок кости погибает, формируется зона некроза без демаркационного воспаления. Скопление гноя в костномозговых пространствах приводит к внутрикостной гипертензии и вовлечению экстраоссальных сосудов. Развивается коллатеральный отёк надкостницы, гнойное расплавление её и выход гноя в околочелюстные мягкие ткани с образованием одонтогенных флегмон. Увеличению объема повреждения и некроза кости при остеомиелите способствуют такие вторичные механизмы, как расстройство кровообращения в очаге и усиление гипоксии в результате развития венозного полнокровия и лимфостаза; повреждение системы экстраоссальных сосудов при отслаивании надкостницы из-за экссудации, либо при дренировании очага, особенно на нижней челюсти. Общими предрасполагающими факторами развития остеомиелита служат: анатомо-топографические особенности строения и кровоснабжения участка кости, снижение общей неспецифической и иммунной резистентности, фоновая общесоматическая.

Для развития продуктивного периостита необходима комбинация факторов [65]:

- наличие надкостницы с высокой остеобластической активностью
- хроническая инвазивная инфекция, стимулирующая образование новой периостальной костной ткани, но недостаточно патогенная, чтобы вызвать резорбцию.
- баланс между сопротивляемостью организма и вирулентностью микроорганизмов, чтобы легкая хроническая инфекция могла продолжаться достаточно долго.

Гиперплазия периоста также может быть вызвана зоной прорезывания зуба, с чем может быть связан средний возраст дебюта - 8,8- 11 лет [49]. Воспалительные сигналы могут регулировать периостальный ответ с помощью матриксной металлопротеиназа-9 (Mmp9), экспрессируемой нейтрофилами и макрофагами в зоне воспаления. ММР9 опосредовано влияет на дифференцировку скелетных клеток, регулируя воспалительный ответ и распределение воспалительных клеток, приводящие к локальной регуляции дифференцировки клеток в области периоста [63]. Критическим регулятором воспаления является СОХ-2 - изоформа циклооксигеназы, фермента, ограничивающего скорость биосинтеза простагландина. Сверх-экспрессия Сох-2 увеличивает скорость остеогенеза [68]. Избыточная воспалительная стимуляция данным фактором на фоне хронической низковирулентной флоры, не приводящей к избыточной воспалительной реакции, а также период прорезывания коренных зубов повышают остеобластическую активность периоста [43].

3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Эпидемиологические данные скудны, согласно литературным данным, распространенность хронических негнойных форм остеомиелита составляет 1-2 :1000000 [13, 3, 45] или 2–5% всех случаев остеомиелита, однако истинная распространенность и заболеваемость может быть выше [15, 53]. Частота возникновения вторичного остеомиелита не известна, т.к. является последствием неправильного лечения острого остеомиелита или наличием инородных тел и встречается чаще первичных форм [19].

Хронический остеомиелит челюсти отмечен у детей обоего пола с преимущественным поражением нижней челюсти [1, 31]. Первично-хронический остеомиелит поражает женщин в четыре раза чаще, чем мужчин, а средний возраст его появления составляет 9-10,8 лет. [5]. Для продуктивных форм периостита, наоборот, характерны лица мужского пола с преобладанием 1-1,4:1 и дебютом в 8,8-11, лет. [4]

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

K10.2 Воспалительные заболевания челюстей

M86 Остеомиелит

Данный код включает следующие заболевания:

1. M86.0 Острый гематогенный остеомиелит
2. M86.1 Другие формы острого остеомиелита
3. M86.2 Подострый остеомиелит
4. M86.3 Хронический многоочаговый остеомиелит
5. M86.4 Хронический остеомиелит с дренированным синусом
6. M86.5 Другие хронические гематогенные остеомиелиты
7. M86.6 Другой хронический остеомиелит
8. M86.8 Другой остеомиелит
9. M86.9 Остеомиелит неуточненный

5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Обзор литературы по остеомиелиту челюсти раскрывает широкий спектр предлагаемых классификаций, основанных на различных аспектах, таких как клиническое течение, рентгенологические особенности, патогенез и этиология. В большинстве случаев остеомиелит челюстей включает следующие заболевания:

1. Остеит челюсти (острый/хронический/гнойный)
2. Остеомиелит (неонатальный) челюсти (острый/хронический/гнойный)
3. Остеонекроз (медикаментозный/радиационный) челюсти (острый/хронический/гнойный)
4. Периостит челюсти (острый/хронический/гнойный)
5. Секвестр челюстной кости

Большинство авторов классифицирует остеомиелит как острый и хронический. Острый остеомиелит отличается от хронического остеомиелита, продолжительностью менее четырех недель от момента появления клинических симптомов. Многие авторы утверждают, что хронический остеомиелит челюстей может быть далее разделен на две основные категории: гнойный и не гнойный [30]. Классификации хронического остеомиелита может быть разделена на следующие категории.

По течению:

1. Первично-хронический
1.1. Ювенильный (продуктивный)
1.2. Синдром ассоциированный:
1.2.1. Хронический рецидивирующий мультифокальный/SAPHO-синдром
1.2.2. Синдром Мажида
1.2.3. Дефицит антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA)
1.2.4. Пиогенный артрит, пиодермия гангренозная и угревая сыпь (PAPA)
2. Вторично-хронический
2.1. Одонтогенный
2.2. Неодонтогенный
2.2.1. Неонатальный (гематогенный, метастастатический)
2.2.2. Травматический
2.2.3. Обусловленный инородным телом
2.2.4. Обусловленный мальформацией сосудов
3. Продуктивный периостит
3.1. Простой (регрессирующий)
3.2. Оссифицирующий (ранее назывался остеомиелит Гарре)
3.3. Посттравматический

По этиологии:

1. Гнойный
1.1. Специфический

1.1.1. Туберкулезный

1.1.2. Актиномикозный

1.2. Неспецифический

1.2.1. Бактериальный

1.2.2. Грибковый

2. Не гнойный

2.1. Остеорадионекроз

2.2. Медикаментозный

2.3. Аутоиммунный

По локализации и распространенности инфекционно-воспалительного процесса:

1. Верхней челюсти

1.1. Локальный *(зубоальвеолярный сегмент, альвеолярная часть челюсти; базис, ветвь нижней челюсти)*

1.2. Распространенный (тотальный и субтотальный)

2. Нижней челюсти

2.1. Локальный *(зубоальвеолярный сегмент, альвеолярная часть челюсти; базис, ветвь нижней челюсти)*

2.2. Распространенный (тотальный и субтотальный)

2.3.

6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Первично-хронический остеомиелит характеризуется рецидивирующим течением с ремиссией и спонтанным обострением [15, 36, 24, 53]. Эпизоды обострения длятся от нескольких дней до нескольких недель с периодами ремиссий от нескольких месяцев до нескольких лет [60]. Спонтанная ремиссия возникает крайне редко и длится от 1 года до 20 лет. Активность заболевания составляет 5,5 лет (в диапазоне 0,5–19 лет), однако некоторые пациенты, не реагируют на лечение и заболевание продолжается во взрослом возрасте [53].

ПХО может возникать как монофокально, так и мультифокально [38]. Пораженные участки - метафиз длинных костей, таза, ключицы и нижняя челюсть [27]. Однако поражение нижней челюсти составляет только 5-18% всех форм асептических остеомиелитов [5]. Симптомы заболевания часто более интенсивны, чем моложе пациент и чем раньше возник дебют. Поражения в челюсти чаще всего у девочек, унифокальны, возраст дебюта

10 лет (4-14 лет). Начало заболевания может возникать без предрасполагающих факторов: кариес, травма, облучение или воздействие химических агентов [61].

Клинические проявления включают боли в костях, артрит, местный отек и лихорадка, реже гиперемия кожи, вызванная параоссальным воспалением [38]. Системные проявления мало выражены, часто субфебринолитет, недомогание, лимфаденопатия или задержка роста. Повышение температуры или патологические переломы пораженной зоны описаны только в тяжелых случаях [24]. В этом случае следует исключить злокачественные новообразования, в первую очередь острый лимфобластный лейкоз и энтероколит [44].

При поражении ключицы, грудины или челюсти возможно наличие бессимптомных очагов в скелете, в связи с чем всегда следует подозревать мультифокальное поражение [51]. Однако ПХО может быть монофокальным проявлением хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита и синдрома SAPHO [1]. У 25% людей наблюдаются кожные заболевания (псориаз, ладонно-подошвенный пустулез, акне, гангренозная пиодермия и синдром Свит) и заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит, целиакия) [8]. Поражение почек встречается у 10% пациентов [64]

При поражении нижней челюсти симптомы: ограничения открывания рта, боль, отек, и регионарной лимфаденопатии, парестезия над пораженным участком и/или нижней губой [1]. Болевой синдром часто усиливается ночью и возникают при наличии или отсутствии лихорадки [3, 32, 53, 64]. Отсутствие гноя, свищей или секвестров при ПХО отличает его от острого и вторичного хронического остеомиелита.

Вторично-хронический остеомиелит

Клинические проявления вторично хронического заболевания связаны с реакцией организма на инфекционный раздражитель или инородное тело и характеризуется наличием гноя, свища и секвестра [30].

Продуктивный периостит

Характерно одностороннее поражения задних двух третей нижней челюсти [67]. Отек вызывает умеренную асимметрию лица, протекает бессимптомно и безболезненно. Однако в анамнезе может быть указание на боли, вызванной одонтогенной инфекцией, до возникновения отечности в области нижней челюсти [37, 67]. С появлением хронической инфекции под надкостницей начинает формироваться новая кость, и отек начинает уплотняться. С этого момента при пальпации образование костной плотности без активных признаков воспаления на коже и слизистых. Несмотря на то, что объем формирования кости различается, отек всегда выпуклой формы. Размер может варьироваться от 2 санти-

метров до поражения всего тела нижней челюсти на пораженной стороне, а толщина костного нароста может достигать 2-3 см [37]. Несмотря на не гнойный характер формирования новой кости, иногда происходит формирование свища на кожу, а также возможно наличие лимфаденопатии и лейкоцитоза [37, 65].

Eversole L. суммировал ключевые проявления [17]:

- Асимметрия лица, вызванная локальным утолщением кости
- гистопатологические данные, подтверждающие доброкачественное периостальное фиброзное поражение
- поражение, возникающее вследствие инфекции, травмы или других раздражителей
- способность полностью или частично изменять форму кости после удаления фиброзного нароста.

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

Критерии установления заболевания или состояния первично-хронический остеомиелит:

Большие критерии	***Малые критерии***
Рентгенологически подтвержденные остеолитические и остеосклеротические очаги	Хорошее здоровье и лейкоцитарная формула
Множественные очаги поражения	СОЭ и С-реактивный белок незначительно повышены
Псориаз или ладонно-подошвенный пустулез	Длительность заболевания более 6 месяцев
Стерильная биопсия с признаками воспаления и/или фиброза, склероза	Гиперостоз
	Связь с другими аутоиммунными заболеваниями
	Аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания у родственников 1 и 2й линии

Для постановки диагноза необходимо 2 больших или 1 большой и 3 малых критерия

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы являются неотъемлемой частью обследования больного в клинике. Выделяют жалобы по основному заболеванию и дополнительные [64].

Рекомендуется провести сбор анамнеза и жалоб при патологии полости рта, включая черепно-челюстно-лицевой области на приеме/осмотре/консультации вра-

ча - челюстно-лицевого хирурга или врача-стоматолога-хирурга с выяснением жалоб (основных и дополнительных) у пациентов с целью выявления начала и динамики изменений воспалительного процесса на догоспитальном этапе **[61]**. Основные выявляемые жалобы должны включать следующие: боль в зубе или челюсти и её характер; иррадиация боли по ходу ветвей тройничного нерва; подвижность зубов; отек мягких тканей челюстно-лицевой области; парестезия нижней губы и кожи подбородка; ограничение открывания рта; боли при глотании, жевании, движении языком; наличие свищевых ходов; деформация челюстей; наличие симптомов интоксикации организма (общая слабость, головная боль, нарушение сна, потеря аппетита, озноб, быстрая утомляемость, повышенная раздражительность или апатия) [72].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *в первую очередь врачу необходимо установить взаимосвязь между возникновением воспалительного процесса челюстей и предшествующими и сопутствующими заболеванию реакциями для дальнейшего планирования комплексного лечения воспалительных заболеваний челюстей. С этой целью врач выясняет: предшествовало ли воспалительному процессу заболевание зубов (боли в зубе) или проводилось удаление зуба; отмечал ли пациент переохлаждение или перенесенное простудное заболевание, физическое или эмоциональное перенапряжение; с чем сам пациент связывает начало заболевания; динамику изменений клинической картины и проводимое лечение или его отсутствие, необходимо выяснить субъективную оценку эффективности проводимого лечения на догоспитальном периоде [73, 80].*

При первично-хроническом остеомиелите челюсти пациенты могут предъявлять жалобы на незначительные, периодические боли в области «причинного» зуба или челюсти, незначительную подвижность зубов в очаге воспаления. Может определяться деформация лица за счет утолщения челюсти [24].

2.2 Физикальное обследование

Рекомендовано провести оценку общего состояния пациента, включающая визуальный осмотр терапевтический, термометрию общую, пальпацию костной системы, визуальное исследование при патологии полости рта, включая черепно-челюстно-лицевой области, при обострении хронического остеомиелите челюстей у детей [50].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: *при первично-хроническом остеомиелите системные проявления, как правило, мало выражены и включают невысокую температуру, недомогание или задержку роста.*

При вторично-хроническом остеомиелите при визуальном исследовании при патологии полости рта, включая черепно-челюстно-лицевую область, осмотре полости рта с помощью дополнительных инструментов, в т.ч. исследование кариозных полостей с использованием стоматологического зонда, зубодесневых карманов с помощью пародонтологического зонда, определение степени открывания рта и ограничения подвижности нижней челюсти, перкуссия при патологии полости рта, включая черепно-челюстно-лицевой области, пальпации челюстно-лицевой области, суставов и органов полости рта отмечается рецидивирующее течение с периодическими обострениями и абсцедированием и формированием свищевых ходов (Общее состояние больного удовлетворительное. Температура тела чаще всего снижается до нормы, а у некоторых больных в течение длительного времени периодически повышается до 37,3—37,5°С [73].

При продуктивном хроническом периостите общее состояние не страдает [37, 44].

Рекомендовано провести клиническую оценку мягких тканей, регионарных лимфоузлов и полости рта у детей в ходе визуального исследования при патологии полости рта, включающая черепно-челюстно-лицевую область, пальпацию челюстно-лицевой области, перкуссию при патологии полости рта, определение степени открывания рта и ограничение подвижности нижней челюсти при воспалительных заболеваниях челюстей для оценки местного статуса [1].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3). Комментарии: *При исследовании больных с хроническим остеомиелитом челюстей определяется изменение конфигурации лица в результате незначительной инфильтрации окружающих мягких тканей и периостального утолщения челюсти. Кожа над утолщенной костью в цвете не изменена.*

При первично-хроническом остеомиелите нижней челюсти отмечается ограничения открывания рта, отек и регионарная лимфаденопатии, реже парестезия над пораженным участком и/или нижней губой [1]. Свищи, гной или секвестры не образуются.

При вторично-хроническом остеомиелите могут формироваться свищевые ходы, идущие до кости, из которых выделялся гной или выбухают пышные кровоточащие гра-

нуляции. Ряд свищей рубцуется и втягивается внутрь. Лимфатические узлы уменьшаются, становятся плотными, менее болезненными при пальпации. При поражении угла и ветви нижней челюсти открывание рта ограничено. В полости рта слизистая оболочка, покрывающая альвеолярный отросток и тело челюсти, рыхлая, гиперемированная или синюшная, часто утолщенная. Подвижность зубов в области пораженной кости увеличивается. Обострения характеризуются ухудшением общего состояния и самочувствия, подъемом температуры тела. В одних случаях задержка гноя ведет к открытию свищевого хода, и через него экссудат изливается наружу, в других —образуется абсцесс или флегмона [71, 73].

При хроническом продуктивном периостите характерно отсутствие четко выраженной клинической симптоматики. При внешнем осмотре изменение конфигурации лица или отсутствует, или незначительное. Пальпаторно определяется плотное безболезненное утолщение кости, чаще с вестибулярной поверхности. В полости рта изменения незначительны или отсутствуют: багрово-синюшная слизистая оболочка, может быть выражен сосудистый рисунок преддверия полости рта. Возможно наличие свища на кожу, а также регионарная лимфаденопатия, однако они являются случайными находками [37, 65].

Рекомендуется выполнить биопсию тканей у детей с хроническим остеомиелитом челюстей из очага воспаления для возможности дифференциальной диагностики с фиброзно-костными поражениями и группой остеосарком [26].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Биопсия позволяет уточнить не только локализацию очага, но и характер воспалительного процесса (стерильный, гнойный), что может иметь значение при решении вопроса о характере и объеме хирургического вмешательства* [71, 80]. *Кроме того, на начальных этапах развития клинические проявления сарком сложно отличить от хронического остеомиелита.*

3. Лабораторные диагностические исследования.

Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови у детей с воспалительными заболеваниями челюстей для оценки выраженности воспалительной реакции [64].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: *Для объективной оценки выраженности воспалительной реакции, уточнения характера течения воспалительного процесса и прогноза заболевания имеют значения результаты клинических исследований анализов крови. Их показатели отличаются большим многообразием, но из них наиболее значимы в гемограмме лейкоцитарная формула, показатели количества эритроцитов и уровень гемоглобина. Особенно важны эти данные при несоответствии выраженности общей и местной клинической картины воспалительных заболеваний челюстей, в случаях развития осложнений и для оценки динамики лечения пациентов.*

У больных с обострением вторично- хронического остеомиелита челюсти отмечается увеличение количества лейкоцитов более 10,0х10^9/л в зависимости от типа иммунологического реагирования, с увеличением числа нейтрофилов (до 70-80%, в том числе палочкоядерных до 15-20%), СОЭ постепенно увеличивается до 40 мм/ч при гиперергии или остается на уровне или ниже нормальных значений при гипоергии. В стадию разрешения нормализуются показатели уровня гемоглобина, количества эритроцитов, значительно уменьшается содержание лейкоцитов, в том числе нейтрофилов, СОЭ.

При вялом течении остеомиелита челюсти, особенно у ослабленных больных, снижаются показатели гемоглобина и эритроцитов, сохраняется низкое содержание лейкоцитов, СОЭ в пределах нормы или снижена, остаются изменения в моче. В стадию реконвалесценции показатели постепенно восстанавливаются, сохраняется повышение СОЭ и сдвиг лейкоцитарной формулы влево [71, 82].

Рекомендуется провести исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови у детей для оценки динамики течения воспалительного процесса в челюстях и необходимости коррекции терапии [32].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4).

У пациентов с хроническими формами остеомиелита челюстей выявляют умеренное повышение количества лейкоцитов и маркеров воспаления (С-реактивного белка в сыворотке крови); [1,31,32,51]. Однако эти изменения не являются специфичными и повышаются только у половины пациентов, в том числе в периоды ремиссии [32, 66].

Рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования гнойного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные, взятие отделяемого из свищей и операционных ран с определением чувствительности к антибактериальным препаратам всем пациентам с подозрением на воспалительные заболевания челюстей для

определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам [75].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: *после диагностической биопсии или вскрытия абсцесса материал необходимо в обязательном порядке направить на бактериологическое исследование с целью определения видов микробных возбудителей, их свойств, уровня концентрации, а также чувствительности инфекционных агентов к терапии противомикробными препаратами системного действия. [71,75]. Наиболее частыми бактериями, ассоциированными с остеомиелитом, являются Staphylococcus aureus, грамотрицательные бактерии (Pseudomonas aeruginosa) и анаэробные бактерии (Bacteroides fragilis) [6].*

4. Инструментальные диагностические исследования.

Рекомендуется проведение компьютерной томографии челюстно-лицевой области для определения распространенности и типа воспалительного процесса челюстей [10].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *в комплексном обследовании следует проводить рентгенологическое исследование, позволяющее уточнить локализацию воспаления, возможный источник, дифференцировать воспалительный процесс челюстей от опухолевого, а при длительности заболевания выявить объем поражения костной ткани.*

Хронический остеомиелит проявляется разнообразной рентгенологической картиной. При первично-хроническом остеомиелите на ранней стадии изменений может не быть или они минимальны. Ранние признаки поражения нижней челюсти включают диффузную и обширную резорбцию кортикальной и трабекулярной кости с нарушением кортикального слоя. В поздних стадиях наблюдается смешанная картина склеротических изменений и более легкие остеолитические, а периостальные реакции могут возникать на любой стадии [32]. Наличие секвестров встречается крайне редко [53].

При вторично-хроническом остеомиелите преобладают очаги деструкции, в центре которых в подострую стадию определяются секвестры разных размеров. Между ними выявляются участки остеосклероза, по плотности превышающую нормальную костную ткань. При формировании кортикальных секвестров контур края челюсти становится неровным, деформируется. Отграничение секвестров и завершение формирования секвестральной капсулы происходит примерно на 4-6 неделе в области верхней челю-

сти и на 6-8 неделе – на нижней челюсти (в подострую стадию). Рентгенодиагностика секвестра основывается на выявлении участка интенсивного уплотнения кости, окруженного со всех сторон зоной разряжения. На этом же уровне по поверхности кости обнаруживают массивные периостальные наслоения, охватывающие омертвевший участок кости со всех сторон. Выраженность и плотность периостальных наслоений зависят от давности процесса [73, 76].

При хроническом продуктивном периостите рентгенологическая картина хронического периостита челюсти довольно типична. В начале заболевания по нижнему краю челюсти выявляется дополнительная тень фиброзно-утолщенной или оссифицированной надкостницы, под которой по мере развития заболевания появляются признаки краевого утолщения костной ткани. По мере ее перестройки она приобретает выраженную трабекулярную структуру. Выявляется первичный одонтогенный очаг. [67, 68].

Рарефицирующий периостит характеризуется очагом поверхностной резорбции и остеопороза костной ткани с довольно четкими границами. Костная ткань замещается фиброзной. Зубы, прилежащие к патологическому очагу, интактные. [71,73,80].

Рекомендуется проведение компьютерной томографии челюстно-лицевой области при хроническом и обострении хронического остеомиелита челюсти у детей для определения очага воспаления, его распространенности и планирования лечения[83].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *В комплексном обследовании для детализации процесса применяют компьютерную томографию (КТ), позволяющую установить очаг воспаления и определить изменения в костной ткани, при этом наибольшей чувствительностью определения зон поражения обладает однофотонная эмиссионная компьютерная томография* [83]. *Компьютерная томография челюстно-лицевой области позволяет получить чёткое изображение кортикального слоя, оценить состояние окружающих мягких тканей, определить наличие секвестров и периостальных наслоений, детально визуализировать остеолиз кортикального слоя и костных балок. Настоящая методика намного чувствительнее к данным изменениям и позволяет визуализировать менее выраженные изменения, чем обычная рентгенография, также позволяет проводить трехмерную реконструкцию для планирования оперативного лечения. [71,73]. Типичная картина остеомиелита челюсти - утолщение кости с сильной периостальной реакцией, остеолитическими или склеротическими участки кости [6]. Кортикальная кость обычно не повреждена и утолщена, но есть сообщения о наличие кортикального дефекта, имитирующего образо-*

вание. Поражение нижней челюсти часто связано с расширением нижнечелюстного первного канала [61]. Зачатки третьего моляра часто имеют нарушения развития, вероятно, из-за воспалительного процесса нижней челюсти. Во всех описанных случаях, появление кости на кости при КТ является характерной особенностью этого заболевания у детей [45]. При диагностике продуктивного периостит характерной особенностью является «растворение» пораженной зоны при смене зон костной плотности, что отличает его от других форм хронического остеомиелита [41]. Пролиферативная кость образует слои рентгеноконтрастного ламинирования по типу «луковой кожуры». Большинство пролиферативных периоститов возникают над компактной костью в области вовлеченного зуба [37,65,67]. Поражение верхней челюсти встречается редко, однако, имеется описание случая с одномоментным поражением всех четырех зон коренных зубов [65].

Рекомендуется проведение ультразвукового исследования мягких тканей и костей челюстно-лицевой области и ультразвукового исследования лимфатических узлов шеи при хроническом остеомиелите челюсти у детей для оценки течения гнойного процесса при воспалительных заболеваниях челюстей [84].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: УЗИ позволяет на ранней стадии заболевания выявить отёк и инфильтративные изменения в мышцах, а также скопления жидкости в тканях. УЗИ успешно используется для проведения дифференциального диагноза остеомиелита с абсцессами мягких тканей, инфекционными артритами и злокачественными новообразованиями костей у пациентов детского возраста [75, 84].

5. Иные диагностические исследования.

Рекомендуется проведение патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала костной ткани при оперативном вмешательстве у детей с воспалительными заболеваниями челюстей для проведения дифференциальной диагностики с невоспалительными поражениями [50].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *для уточнения диагноза и дифференциальной диагностики со специфическими воспалительными заболеваниями, новообразованиями челюстно-лицевой области необходимо проведение морфологического исследования тканей, полученных при оперативном вмешательстве (биоптата)* [71, 75].

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

Основные компоненты лечения пациентов с воспалительными заболеваниями челюстей включают:

1. Этиотропное лечение:

- Хирургическое лечение (санация зоны поражения, в т.ч. с удалением причинного зуба, вскрытие и дренирование абсцесса полости рта, очага воспаления мягких тканей лица или дна полости рта);
- Терапия противомикробными препаратами системного действия (общее и местное лечение);

2. Патогенетическое лечение (воздействие на различные звенья патогенеза воспаления) - общее и местное лечение;

3. Симптоматическое лечение (устранение симптомов заболевания).

Консервативная терапия пациентов с воспалительными заболеваниями челюстей в большей степени направлена на подавление этиологического фактора, снятие интоксикации и коррекцию иммунологической реактивности организма.

Цели лечения:

устранение источника воспаления (удаление причины заболевания, в т.ч. вскрытие гнойного очага, при его наличии).

профилактика и лечение осложнений.

Лечение воспалительных заболеваний челюстей должно быть комплексное и иметь патогенетически обоснованную базу, которая учитывает возраст пациента, длительность заболевания, наличие сопутствующей патологии, функциональное состояние всех органов и систем организма, а также стадии, формы и распространенности воспалительного процесса в костной ткани.

Схема лечения первично-хронического остеомиелита разделена на две линии [61].

Первая линия терапии:

- санация полости рта
- нестероидные противовоспалительные препараты (M01A)

Вторая линия терапии:

- плоскостная резекция зоны поражения
- Терапия противомикробными препаратами системного действия (J01B)
- Кортикостероиды системного действия (H02A)/ бисфосфонаты (M05BA)/

ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) (L04AB)/ ингибиторы интерлейкина (L04AC) [61,85] (приложение Б4).

Консервативное лечение

- **Рекомендовано** пациентам с воспалительными заболеваниями челюстей при выявлении инфекционной причины проведение рациональной антибактериальной терапии в составе многокомпонентного комплексного лечения с учетом результатов микробиологического исследования [16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *Точный микробиологический диагноз является краеугольным камнем в лечении остеомиелита. Один из важнейших принципов антибиотикотерапии – проведение её по строгим показаниям после установления точного диагноза и выявления этиологического фактора заболевания. Шаблонное, рутинное применение антибактериальных препаратов системного действия абсолютно недопустимо.*

Выбирая препарат, дозировку, кратность и путь введения, длительность терапии необходимо учитывать следующие данные: вес, возраст, тяжесть течения и локализацию воспалительного процесса, наличие хронических очагов инфекции и иммунодефицитных состояний, заболеваний органов и систем

При первично-хроническом остеомиелите незначительное увеличение С-реактивного белка и седиментация указывает на то, что состояние является асептическим воспалением. Попытки проведения сложных анализов для выявления признаков микробной этиологии при ПХО безуспешны [20, 22]. Сообщение о различных бактериальных патогенах, полученных во время операции, связаны с контаминацей [20, 22]. О других микробиологических патогенах, особенно грибах или вирусах, в литературе данных нет [42]. Все это обуславливает не эффективность терапии противомикробными препаратами системного действия [20].

При вторично-хроническом остеомиелите наиболее частыми бактериями, ассоциированными с остеомиелитом, являются Staphylococcus aureus, грамотрицательные бактерии (Pseudomonas aeruginosa) и анаэробные бактерии (Bacteroides fragilis) [6]. Рациональная антибиотикотерапия проводится только после идентификации возбудителя и выяснении чувствительности к нему возбудителя по данным антибиотикограммы и знании фармакодинамики и фармакокинетики препарата, а также клинической картины течения заболевания. При обострении хронического остеомиелита антибиотикотерапию начинают с первых часов пребывания в челюстно-лицевом стационаре, еще до полу-

чения результатов антибиотикограммы. Эмпирически назначают антибиотики широкого спектра действия. После определения вида и чувствительности данного штамма проводят окончательную коррекцию терапии противомикробными препаратами системного действия. Эффективность такой терапии следует оценивать через 2-3 дня от момента назначения препарата при обязательном микробиологическом контроле в динамике. Обязательно следует производить взятие отделяемого из раны и биопсию кости для определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам системного действия (код J01) антисептическим и дезинфицирующим препаратам (D08A) с целью контроля коррекции проводимого лечения [20]. После получения результатов микробиологического исследования переходят на целенаправленную терапию противомикробными препаратами системного действия до достижения стойкой положительной динамики общего состояния пациента, очищения гнойной раны, исчезновения основных симптомов инфекции и интоксикации.

Рекомендовано руководствоваться критериями достаточности **при** терапии противомикробными препаратами системного действия (J01) у детей с воспалительными заболеваниями челюстей для прекращения курса консервативного лечения [78]**:**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии:

В силу отсутствия патогномоничных признаков бактериальной инфекции абсолютные критерии для прекращения терапии противомикробными препаратами системного действия отсутствуют, решение принимается индивидуально на основании совокупной оценки динамики состояния пациента и течения гнойно-воспалительного процесса. Общие критерии достаточности терапии противомикробными препаратами системного действия, следующие:

1) стойкая нормализация температуры тела;

2) положительная динамика основных симптомов инфекции;

3) отсутствие признаков системной воспалительной реакции;

4) нормализация количества лейкоцитов в крови, лейкоцитарной формулы, СОЭ и СРБ (при необходимости – уровня прокальцитонина);

5) отрицательная гемокультура;

6) нормализация функции желудочно-кишечного тракта.

Сохранение только одного признака бактериальной инфекции (лихорадка или лейкоцитоз), а также наличие грануляционной раны не является абсолютным показанием

для продолжения терапии противомикробными препаратами системного действия. Средние типичные сроки длительности терапии противомикробными препаратами системного действия при гнойно-воспалительных процессах составляют от 5 - 10 дней. Пролонгирование антибиотикотерапии может привести к развитию возможных осложнений, росту резистентности микроорганизмов и развитию суперинфекции[78].

*86***Рекомендовано** при отсутствии стойкого клинико-лабораторного ответа на адекватную терапию противомикробными препаратами системного действия (J01) у детей с воспалительными заболеваниями челюстей проведение дополнительного обследования для проведения коррекции лечения [78]**:**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: При отсутствии стойкого клинико-лабораторного ответа на адекватную терапию противомикробными препаратами системного действия в течение 1-3 дней необходимо проведение дополнительного обследования (Ультразвуковое исследование мягких тканей челюстно-лицевой области, компьютерная томография челюстно-лицевой области и др.) для выявления осложнений или формирования вторичного очага инфекции другой локализации (распространение гнойно-воспалительного процесса и/или формирование затеков), назначения микробиологического (культурального) исследования раневого отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность в динамике для определения видового состава микробиоты и определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам системного действия, антисептикам и дезинфицирующим препаратам (D08A), жидких сред организма (кровь, моча) на стерильность. По результатам дообследования проводиться коррекция проводимой схемы терапии противомикробными препаратами системного действия и ревизия гнойно-некротического очага, при его обнаружении [81].

Рекомендовано детям при лечении хронического остеомиелита челюстей с отягощенным общесоматически статусом увеличение продолжительности терапии антибактериальными препаратами системного действия (J01) для достижения стойкой ремиссии [78].

***Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств - 5).*

***Комментарии:** у детей с отягощенным общесоматическом статусе в случае по-*

лучения в микробиологических посевах S. Aureus или P. Aeruginosa (у пациентов находящихся на ИВЛ-НП), с бактериемией требуется проведение терапии антибактериальными препаратами системного действия (J01) не менее 14 суток. Кроме того, пролонгирование терапии антибактериальными препаратами системного действия (J01) показано при наличии воспалительных процессов в «труднодоступных» локусах (клапаны сердца, ЦНС, кости, предстательная железа),

сохранении нейтропении, невозможности одномоментной хирургической санации и дренирования первичного/вторичных очагов инфекции, наличия воспаления вызванного поли- и панрезистентными микроорганизмами (достижение их эрадикации с эпидемиологических позиций.

- *При стабилизации общего состояния, переходе местного гнойного воспалительного процесса в II фазу, положительной динамике или нормализации лабораторных показателей антибактериальные препараты системного действия (J01) отменяют, акцент в дальнейшем лечении переносят на местное воздействие на микробиоту с помощью антисептиков и дезинфицирующих средств (D08A) (86).*

Рекомендовано детям при лечении обострения хронического остеомиелита челюстей необходимо применять дезинтоксикационную терапию [70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *Активная дезинтоксикация организма чаще всего осуществляется в виде инфузионной терапии. Основными задачами инфузионной терапии у больных с воспалительными процессами являются: устранение гиповолемии, улучшение микроциркуляции, восстановление адекватной тканевой перфузии, нормализация клеточного метаболизма, коррекция расстройств гомеостаза, реологических свойств крови, снижение концентрации воспалительных медиаторов и эндотоксинов в крови.*

Для инфузионной терапии в рамках целенаправленной интенсивной терапии воспалительных процессов челюстно-лицевой области применяют растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (B05BB). Состав инфузионной терапии должен определяться следующими факторами: возраст пациента, сопутствующая патология, распространенность процесса, тяжесть течения заболевания, степень выраженности эндогенной интоксикации. Необходимо учитывать степень гиповолемии, наличие коагулопатии потребления, характер изменений биохимических показателей, кислотно-щелочного равновесия крови, характеризующих конкретную клиническую ситуацию, и сопостави-

*мость с ней физико-химических свойств препарата. Компонентом дезинтоксикационной терапии должна являться контролируемая гемодилюция. Использование сбалансированных растворов для коррекции потери жидкости и электролитов на сегодняшний день является обоснованным. К сбалансированным растворам относят: Натрия хлорида раствор сложный [Калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия хлорид]**, Калия ацетат+Кальция ацетат+Магния ацетат+Натрия ацетат+Натрия хлорид ** [87].*

Рекомендовано в лечении пациентов с остеомиелитами челюстей применять гипербарическую оксигенацию [62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: *Гипербарическая оксигенация оказывает антибактериальный, антиацидотический, репаративный эффекты на течение гнойно-воспалительного процесса челюстно-лицевой области [73]. Более высокие уровни доступного кислорода вызывают индукцию образования капилляров и повышение активности лейкоцитов [18]. Гипербарическая оксигенация также стимулирует высвобождение факторов роста и стволовых клеток, которые способствуют заживлению [18]. Однако при данном виде лечения отмечается высокая частота рецидивов и развитие потенциально опасных для жизни осложнения. [18, 34]. Кроме того, данный метод может быть использован только как вспомогательный к основной терапии [61].*

Рекомендовано детям при лечении хронического небактериального остеомиелита челюстей применение нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов М01А для купирования болевого синдрома [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Нестероидные противовоспалительные и противоревматические-препараты (М01А) позволяют уменьшить боль у 40–80% детей* [14,21,58,61]. *Ингибирование циклооксигеназ активируется НПВП для превращения арахидоновой кислоты в простагландины, что является важной частью активации остеокластов в челюсти, и подавляет избыточное разрастание костной ткани. Назначают препараты из группы другие анальгетики и антипиретики (N02B): #Метамизол натрия**, парацетамол, салициловая кислота и ее производные (N02BA), ибупрофен**#, #кетопрофен **[27,88].*

Рекомендовано пациентам при лечении первично-хронического остеомиелита челюстей применение кортикостероидов системного действия [61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Кортикостероиды для системного применения (H02A) в лечении ПХО рекомендуется в качестве промежуточного звена между неудачным использованием НПВП и началом другой терапии, а также при рецидивирующем или тяжелом течении [61]. Пероральный прием глюкокортикоидов рекомендуется в виде 2 мг #преднизолона**/кг/день в течение 1 недели с постепенным снижением дозы на 25% каждые 5 дней* [89]. *В случае упорно рецидивирующего течения возможно использование внутривенных форм.*

Хирургическое лечение.

Хирургическое лечение – основной метод при воспалительных заболеваниях челюстей заключающийся в санации очага воспаления, удаление причины заболевания (зуба, инородного тела) и местное медикаментозное лечение.

При обращении пациентов с воспалительными заболеваниями челюстей оперативное вмешательство должно быть проведено в срок в зависимости от тяжести системных проявлений. Необходимо учитывать стадию и характер клинического развития воспалительного процесса, протяженность и распространенность, индивидуальные особенности организма (возраст, наличие сопутствующей патологии и др.).

Принципы лечения гнойно-воспалительных процессов челюстей:

1) Вскрытие гнойного очага и удаление «причинного» зуба (если зуб не удален ранее). В случае вскрытия гнойного очага (до госпитализации в специализированный стационар) проводится тщательная ревизия раны, при необходимости выполняется повторное хирургическое вмешательство,

2) Вопрос о выборе метода обезболивания решается совместно с врачом-анестезиологом-реаниматологом и другими смежными специалистами (при наличии сопутствующей патологии) после тщательного обследования больного с учетом показаний и противопоказаний в отношении вида анестезии.

Оперативный доступ должен соответствовать локализации очага воспаления. Доступ к зоне поражения может осуществляться наружным или внутриротовым доступом. При выборе оперативного лечения предпочтение следует отдавать тому методу, при использовании которого:

- ✓ Путь к очагу воспаления будет наиболее коротким,
- ✓ При рассечении тканей на пути к очагу опасность повреждения органов и важных в функциональном отношении структур (сосудов, нервов) наименее вероятна,

✓ *Обеспечиваются лучшие условия для оттока экссудата, при его наличии,* или ревизии раны, удаления патологически измененных тканей,

Рекомендуется при первично-хроническом остеомиелите у детей проводить биопсию кости в объеме декортикации зоны поражения для увеличения доступности лекарственных препаратов в зону поражения[38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *Хирургия редко необходима при ПХО, но часто выполняется у пациентов с поражением челюсти до постановки окончательного диагноза [9]. В ходе операции достаточно забрать небольшой фрагмент кости, включающий как кортикальную, так и губчатую кость, для исключения любой формы бактериального остеомиелита. Однако в тяжелых случаях хирургические вмешательства могут быть необходимы. Кроме того, хотя хирургическое лечение само по себе не может гарантировать излечение, декортикация с удалением некротической ткани на ранних стадиях позволяет получить хороший результат, т.к. при хроническом течении воспаления зоны разряжения перемежаются с зонами остеосклероза [36].*

Рекомендуется детям при хроническом продуктивном периостите проводить устранение источника хронического инфицирования (удаление зуба, вскрытие и дренирование одонтогенного абсцесса, пломбирование корневого канала зуба) или травмы (зуба) для регенерации зоны поражения [47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: *после отведения слизисто-надкостничного лоскута в проекции патологического очага производят иссечение пролиферативно-измененной части надкостницы, а вновь образованную костную ткань удаляют костными кусачками, долотом или костной фрезой. После удаления избыточного костного образования на подлежащем кортикальном слое кости могут обнаруживаться участки размягчения. Рану промывают антисептиками и дезинфицирующими средствами, затем лоскут укладывают на место и ушивают наглухо. [70,73,79].*

Рекомендуется пациентам при обострившемся остеомиелите челюстей вскрытие поднадкостничного абсцесса проводить путем внутриротового доступа – периостотомии с обеих сторон муфтообразного инфильтрата. В случае формирования гнойного абсцесса околочелюстных мягких тканей или наличия свищевого хода может быть рекомендовано вскрытие и дренирование флегмоны (абсцесса) челюстно-лицевой области внеротовым

доступом [93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *лечение обострения вторично-хронического остеомиелита челюстей начинают с решения вопроса о наличия сопутствующей патологии у пациента. В случае развития остеомиелита от многокорневого зуба необходимо удаление зуба при невозможности его сохранения и вскрытие и дренирование одонтогенного абсцесса, тем самым создавая лучшие условия для оттока гнойного экссудата, более быстрого стихания острых воспалительных явлений, предупреждения дальнейшего распространения гнилостно-некротического процесса. Удаление зуба необходимо проводить одновременно со вскрытием и дренирование гнойных очагов (флегмоны/абсцесса) под надкостницей, в кости или мягких тканях. Внеротовой оперативный доступ применяют в случае возникновения гнойных очагов в околочелюстных мягких тканей или при наличии функционирующих свищевых ходов на коже [71, 73, 79].*

Рекомендуется при вторично-хроническом остеомиелите челюстей у детейпроводить секвестрэктомию челюсти, или частичную или полную резекцию нижней челюсти в пределах рентгенологически не изменённой костной ткани с нарушением или без нарушения целостности кости для достижения ремиссии [90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии: *радикальное оперативное вмешательство, секвестрэктомия или частичная (полная) резекция челюсти, является единственно правильным методом лечения при вторично-хронической форме остеомиелита. Этиопатогенетической особенностью хирургического лечения одонтогенного остеомиелита являются: удаление «причинного» зуба, электроодонтометрия соседних зубов и расположенных в очаге воспаления, эндодонтическое лечение пораженных зубов в дооперационном периоде и подвижных зубов, проведение инструментальной и медикаментозной обработки корневого канала различными методами.*

В зависимости от локализации секвестра применяют внутри- и внеротовые оперативные доступы. В случае остеомиелитического процесса на верхней челюсти рационально использовать внутриротовые доступы. При осложнении остеомиелита верхней челюсти верхнечелюстным синуситом или секвестрации стенок синуса целесообразно секвестрэктомию выполнять по типу радикальной операции на верхнечелюстныъ пазухах (операция по Колдуэллу-Люку). На нижней челюсти чаще используют наружные разрезы,

особенно наружный оперативный доступ показан в случае субтотального остеомиелита челюстей, а также при наличии свищей на значительном расстоянии от пораженного участка костц. В таком случае применяют типичные кожные разрезы с соблюдением принципов анатомического расположения сосудов и нервов и по эстетическим соображениям. Оперативное вмешательство заключается в широком вскрытии секвестральной полости, удалении патологического очага, иссечении поверхностного и глубокого свищевого хода, некрэктомия нежизнеспособных тканей. [72]. При выполнении резекции челюсти проводят механическую обработку костной ткани до появления симптома «красной росы», что является показателем здоровой кости [59].

При рарефицирующем периостите и гиперпластической формах хронического остеомиелита показано оперативное вмешательство в объеме вскрытия и дренирование флегмоны/абсцесса в костной ткани, некрэктомии и выскабливания грануляций.

Вопрос о срочности и объёме оперативного вмешательства имеет четкое обоснование – проводится только после формирования секвестральной полости и полного отграничения секвестра по результатам клинико-рентгенологической картины при вторично-хроническом остеомиелите [79].

Рекомендуется у детей с воспалительными поражениями челюстей дренирование гнойного очага челюсти для адекватного местного лечения гнойно-воспалительных процессов челюстей [91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарии*: оптимальное дренирование обеспечивает полноценный отток раневого экссудата, создает наилучшие условия для скорейшего отторжения погибших тканей и переход процесса из фазы воспаления в фазу регенерации. Основным средством в качестве дренажа являются латексная дренажная трубка Пенроуз или четырехканальный силиконовый дренаж Endo Drain.*

В послеоперационном периоде после вскрытия гнойных очагов и устранения первичной причины заболевания важная роль в профилактике отводится местному ведению ран.

Местное лечение раны – включает медикаментозное воздействие на гнойную рану и дополняет хирургическое лечение, в зависимости от фазы течения раневого процесса с учетом всех принципов терапии гнойно-воспалительных заболеваний. В этой связи необходимо придерживаться дифференцированного подхода в выборе лекарственных средств для местного лечения гнойных ран.

Фаза воспаления – первая фаза течения раневого процесса. В этой фазе большое значение имеет борьба с инфекцией, поэтому лекарственные препараты должны оказывать антимикробное, дегидратирующее, некролитическое и, по возможности, обезболивающее действия, т.е. способствовать подавлению микрофлоры и скорейшему очищению раны, создавая условия для репарации.

Рекомендуется всем детям с остеомиелитом челюстей в I фазу воспаления применение растворов антисептиков, дезинфицирующих средств (D08A), противомикробные препараты и антисептики для местного лечения заболеваний полости рта (A01AB) в жидкой лекарственной форме, а также, применение различных инструментальных методов санации гнойной раны [94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *ежедневно проводят орошения, инстилляции, внутрикостный лаваж растворами антисептиков и дезинфицирующих средств (D08A), противомикробные препараты и антисептики для местного лечения заболеваний полости рта (01AB): хлоргексидин раствор для местного и наружного применения 0.02% и 0,05%**, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний 0,01% раствор, #повидон-йод раствор для местного и наружного применения 10%** в разведении в 10 или 100 раз, 7,5%. Можно применять различные инструментальные методы санации гнойной раны: лазерные, плазменные, вакуумные, ультразвуковой кавитации, обработка раны пульсирующей струей антисептического раствора. Активное местное медикаментозное лечение следует применять в I фазе течения раневого процесса. Также рекомендуется применять бигуаниды и амидины D08AC – хлоргексидин раствор для местного и наружного применения 0,05 – 0,2%**,#гексэтидин и четвертичные аммониевые соединения (D08AJ) – бензилдиметилмиристоиламино-пропиламмоний, дезоксирибонуклеат натрия 2,5 мг/мл, раствор для местного и наружного применения [75, 94].*

Фаза регенерации – II фаза раневого процесса, при которой происходит образование и созревание грануляционной ткани. Этот период характеризуется появлением в ране островков грануляционной ткани, которая, развиваясь, покрывает полностью раневую поверхность. Здоровая грануляционная ткань всегда яркая, сочная, легко кровоточит. При малейшем ухудшении процессов биосинтеза в ране изменяется внешний вид грануляций: они теряют яркую окраску, становятся мелкими, покрываются слизистым налетом. Всякое замедление развития грануляций ведет к задержке и остановке процесса эпителизации. В этот период раневого процесса необходимость в дренировании от-

сутствует.

Рекомендуется применять у детей с воспалительными заболеваниями челюстей препараты для лечения ран и язв (D03) и другие препараты для местного лечения заболеваний полости рта (A01AD), местно стимулирующие репаративные процессы в ране [94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *в фазе регенерации необходимо применять препараты для лечения ран и язв D03 и другие препараты для местного лечения заболеваний полости рта A01AD, так как продолжается борьба с инфекцией, улучшать микроциркуляцию тканей, клеточный и тканевой обмен, тем самым способствуя росту грануляций и скорейшей эпителизации раны. К таким препаратам относят: #солкосерил дентальная адгезивная паста, #облепиховое масло, #диоксометилтетрагидропиримидин, #повидон-йод в виде мази 10%*, и другие препараты для местного лечения заболеваний полости рта A01AD* [95].

Фаза реорганизации рубца и эпителизации – III фаза раневого процесса. Основной задачей лечения в 3 фазе является стимуляция репаративных процессов и эпителизации.

Рекомендовано детям с хроническим остеомиелитом челюстей назначать препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей (M05B) для достижения стойкой ремиссии [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *в послеоперационном периоде для увеличения остеоиндуктивной активности и увеличения периода ремиссии возможно назначение бисфосфонатов(M05BA). Эффект терапии бисфосфонатами достигается путем подавления провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-6 и IL-146, увеличивая костную массу и минерализацию, что приводит к длительной ремиссии [24, 46]. Наиболее изученным является #памидроновая кислота(ЛС-002437), обычно назначаемый в дозе 1 мг/кг/доза (максимум 60 мг/доза) каждый месяц или 1 мг/кг/доза (максимум 60 мг/доза) в течение 3 дней подряд каждые 3 месяца. [92].*

VI. 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 предусмотрена.

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

Для обеспечения полной реабилитации пациентов с воспалительными заболеваниями челюстей, особенно с остеомиелитом челюсти, необходима скоординированная работа команды специалистов: врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-стоматолог-хирург, врач -стоматолог-терапевт, врач-стоматолог-ортопед, врач-челюстно-лицевой хирург, врач-педиатр, врач-физиотерапевт, врач по лечебной физкультуре. Восстановительные мероприятия проводятся исходя из конкретных клинических проявлений (стоматологических, неврологических, функциональных и т.д.) и подлежат рассмотрению в соответствующих клинических рекомендациях.

Рекомендовано детям с острым и хроническим остеомиелитом осмотр (консультация) врача-физиотерапевта для проведения электрофореза лекарственных препаратов при костной патологии направленных на купирования острых явлений воспаления [98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *своевременное и правильное назначение физиотерапевтических процедур в комплексном лечении пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстей способствует купированию острых явлений воспаления, улучшает микроциркуляцию тканей, способствует уменьшению гнойного экссудата и регенерации раны. Физиотерапевтическое лечение может быть включено в комплекс лечебных мероприятий после адекватно проведенного хирургического вмешательства, эффективного дренирования раны, комплексного обследования больного и на фоне медикаментозного лечения, обязательно с учетом фазы течения раневого процесса. При хронических формах воспалительных заболеваний челюстей могут быть назначены электрофорез лекарственных препаратов, при заболеваниях костной системы, ультразвуковая терапия, воздействие парафином при заболеваниях костной системы* [75].

Рекомендовано детям в периоде ремиссии осмотр (консультация) врача по лечебной физкультуре с целью назначения курса лечебной физкультуры, механотерапии в комплексе лечебных мероприятий при отсутствии общих и местных противопоказаний, которые указаны в соответствующих рекомендациях [96].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: *в острый период воспаления необходимо проводить упражнения для укрепления мышц лица и шеи, не связанных с поврежденными тканями; упражнения должны быть дозированы и направлены на улучшение микроциркуляции тканей, профилактику формирования грубых рубцов. Лечебная физкультура в подострой и хронической стадиях направлена на профилактику развития контрактур, восстановление подвижности височно-нижнечелюстного сустава и функций различных групп мышц, окончание рубцевания и эпителизации ран, а назначение общего лечебно-оздоровительного режима способствует оптимальному восстановлению организма.* [71].

Основой профилактики воспалительных заболеваний челюстей является санация полости рта, заключающая в проведении комплекса мероприятий по выявлению и лечению кариеса зубов и его осложнений, воспалительных заболеваний пародонта.

Рекомендуется пациентам с хроническим остеомиелитом челюстей с осложненными формами кариеса своевременная инструментальная и медикаментозная обработка корневого каналадля профилактики рецидива воспалительного заболевания [97].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *в профилактике развития кариеса и его осложнений, заболеваний пародонта большая роль отводится гигиене полости рта, санитарно-просветительской работе, обучение гигиене полости рта. Посещение врача-стоматолога-терапевта и врача-стоматолога-хирурга должно осуществляться не реже 1 раза в год, профессиональная гигиена полости рта - не реже 1 раза в 6 месяцев* [77].

Показания к провсдению профилактических мероприятий:

- низкий уровень гигиены полости рта;
- наличие у пациента заболеваний пародонта;
- наличие у пациента сопутствующей патологии в декомпенсированной форме.

Противопоказания к проведению профилактических мероприятий: абсолютных нет.

IV. Организация оказания медицинской помощи

Вид оказания помощи: медицинская помощь (МП) по профилю «челюстно-лицевая хирургия»:

- Специализированная и Высокотехнологичная МП.
- Скорая, в том числе, скорая специализированная МП.

Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно, стационарно.

V. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания

1. Недостаточное вскрытие и дренирование гнойного очага, что может привести к прогрессированию воспалительного процесса и его распространению в окружающие ткани.

2. Несоблюдение режима местной контактной гипотермии в ранний послеоперационный период.

3. Несоблюдение личной гигиены полости рта.

4. Несоблюдение рекомендаций по физиотерапии и лечебной физкультуре в послеоперационном периоде.

5. Отсутствие диспансерного наблюдения

6. Несоблюдение других рекомендаций лечащего врача (общего и местного лечения, режима питания и т.д.).

7. Наличие у пациента декомпенсированных форм соматических заболеваний.

Организация оказания медицинской помощи

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию

1) Обострение хронического остеомиелита при наличии у пациента сопутствующих заболеваний в суб- или декомпенсированной формах; гиперергической формы течения воспалительного процесса; злокачественных новообразований любой локализации; состояний, сопровождающихся иммунодефицитом организма,

2) Показания для экстренной госпитализации детей любого возраста: невозможность выполнить оперативное лечение с применением местной анестезии (неадекватное поведение ребенка, наличие сопутствующей патологии или аллергии на местные анестетики), отсутствие квалифицированного специалиста (врача-стоматолога-хирурга), гиперергической формы течения воспалительного процесса.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. Хронический остеомиелит челюсти при наличии сформированного секвестра.

2. Хронический остеомиелит челюсти в случае затяжного, торпидного или прогрессирующего течения заболевания и длительного формировании секвестров.

Показания к выписке пациента из стационара

1) Неосложненное течение раннего послеоперационного периода, удовлетворительное состояние пациента, контролируемый болевой синдром с возможностью его

купирования приемом пероральных лекарственных средств, возможность приема противомикробных препаратов системного действия в амбулаторных условиях под наблюдением врача- челюстно-лицевого хирурга, или врача-стоматолога-хирурга, или хирурга,

2) Необходимость перевода пациента в другое лечебное учреждение или отделение,

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.

Дальнейшее наблюдение и лечение пациента осуществляется в амбулаторных условиях врачом челюстно-лицевым хирургом, а при его отсутствии – врачом-стоматологом – хирургом, врачом-хирургом, врачом- стоматологом детским, врачом – детским хирургом.

Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) отрицательно влияют на исход лечения

Риск рецидива:

Рецидив не только серьезно влияет на жизнь пациентов, но также приводит к физиологическим и психосоциальным нарушениям. К факторам риска относят следующие показатели [12]:

- возраст от 6 до 12 лет, т.к. пациенты находятся в смешанном прикусе, в котором больше патогенных бактерий, чем в молочных и постоянном,
- лейкоцитоз и лихорадка при поступлении, т.к. количество лейкоцитов и температура положительно коррелируют с тяжестью инфекции. Количество лейкоцитов, превышающее 15×10^9 / л, или температура, превышающая 39 градусов по Цельсию, обычно указывает на тяжелую инфекцию, которая сама по себе может быть опасным для жизни осложнением,
- MSI инфекция увеличивает риск рецидива в четыре раза,
- предварительное введение антибиотика, т.к. длительное злоупотребление антибиотиками приводит к лекарственной устойчивости,
- диабет, т.к. повышенное содержание глюкозы в крови приводит к повышению содержания глюкозы в организме, что способствует росту и размножению бактерий.

Критерии оценки качества медицинской помощи

N п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен сбор анамнеза и жалоб при патологии полости рта	Да/Нет
2.	Выполнена компьютерная томография челюстно-лицевой области, ультразвуковое исследование костей	Да/Нет
3.	Выполнен общий (клинический) анализ крови	Да/Нет
4.	Выполнено бактериологическое исследование отделяемого из очага с определением чувствительности возбудителя к антибактериальным	Да/Нет
5.	Выполнена биопсия очага воспаления для возможности дифференциальной диагностики с фиброзно-костными поражениями и группой остеосарком	Да/Нет
6.	Проведена терапия противомикробными препаратами системного действия J01	Да/Нет
7.	Проведена терапия нестероидными противовоспалительными препаратами и противоревматическими препаратами M01A	Да/Нет
8.	При не эффективности терапии первой линии, назначение препаратов второй линии (кортикостероиды системного действия H02, бисфосфонаты *(M05BA)*	Да/Нет

VII. Список литературы

1. Agarwal A, Kumar N, Tyagi A, De N. Primary chronic osteomyelitis in the mandible: a conservative approach. BMJ Case Rep. 2014;2014: bcr2013202448. Published 2014 Apr 3. doi:10.1136/bcr-2013-202448

2. Aksentijevich I., Masters S. L., Ferguson P. J. "An autoinflammatory disease with defciency of the interleukin-1-receptor antagonist," Te New England Journal of Medicine, vol. 360, no. 23, pp. 2426–2437, 2009.

3. Alshammari A et al (2013) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: a multidisciplinary approach is needed to establish a diagnosis. World J Nucl Med 12(3):120–123

4. Asgary S., Eghbal M.J., Ehsani S., Eslami B. An unusual finding of proliferative periostitis in a child: a case report. International Journal of Stomatological Research 2012, 1(1): 1-5DOI: 10.5923/j.ijsr.20120.01

5. Beretta-Piccoli BC, Sauvain MJ, Gal I, Schibler A, Saurenmann T, Kressebuch H, et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: a report of ten cases and review of the literature. Eur J Pediatr 2000; 159: 594–601.

6. Berglund C, Ekströmer K, Abtahi J. Primary Chronic Osteomyelitis of the Jaws in Children: An Update on Patho-physiology, Radiological Findings, Treatment Strategies, and Prospective Analysis of Two Cases. Case Rep Dent. 2015; 152717. doi:10.1155/2015/152717

7. Bevin C. R., Inwards C. Y., Keller E. E., "Surgical management of primary chronic osteomyelitis: a long-term retrospective analysis," Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, vol. 66, no. 10, pp. 2073–2085, 2008.

8. Bousvaros A, Marcon M, Treem W, Waters P, Issenman R, Couper R, et al.Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with chronic inflammatory bowel disease in children. Dig Dis Sci. 1999;44:2500–7.

9. Buch K, Baun Thuesen AC, Brøns C., Schwarz P. Chronic Non-bacterial Osteomyelitis: A Review Calcified Tissue International 2Vol.:(0123456789)1 3

10. Camison L, Mai RS, Goldstein JA, Costello BJ, Torok KS, Losee JE. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis of the Mandible: A Diagnostic Challenge. *Plast Reconstr Surg*. 2018;142(1):186-192.

11. Chen HC et al (2018) The role of whole-body magnetic resonance imaging in diagnosing chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Radiol Case Rep 13(2):485–489

12. Chen L, Li T, Jing W, et al. Risk factors of recurrence and life-threatening com-

plications for patients hospitalized with chronic suppurative osteomyelitis of the jaw. BMC Infect Dis. 2013;13:313. Published 2013 Jul 11. doi:10.1186/1471-2334-13-313

13. Chen Z, Cheng L, Feng G (2018) Bone inflammation and chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 22(5):1380–1386

14. Costa-Reis P, Sullivan KE (2013) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. J Clin Immunol 33(6):1043–1056

15. Deogaonkar K et al (2008) Chronic recurrent multifocal osteomyelitis presenting as acute scoliosis: a case report and review of literature. Eur Spine J 17(Suppl 2):S248–S252

16. Dym H, Zeidan J. Microbiology of Acute and Chronic Osteomyelitis and Antibiotic Treatment. *Dent Clin North Am.* 2017;61(2):271-282.

17. Eversole, R., Su, L. & ElMofty, S. Benign Fibro-Osseous Lesions of the Craniofacial Complex A Review. Head and Neck Pathol 2, 177–202 (2008). https://doi.org/10.1007/s12105-008-0057-2

18. Fang RC, Galiano RD, "Adjunctive therapies in the treatment of osteomyelitis," Seminars in Plastic Surgery, vol. 23, no. 2, pp. 141–147, 2009.

19. Ferguson PJ, Sandu M (2012) Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Curr Rheumatol Rep 14(2):130–141

20. Frid P., Tornes K., Nielsen Ø., Skaug N., "Primary chronic osteomyelitis of the jaw-a microbial investigation using cultivation and DNA analysis: a pilot study," Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology, vol. 107, no. 5, pp. 641–647, 2009.

21. Girschick H The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry. Rheumatology (Oxford) Italian Journal of Pediatrics (2018) 44:26: 4-55.

22. Girschick HJ, Huppertz HI, Harmsen D, Krauspe R, MullerHermelink K, Papadopoulos T. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: Diagnostic value of histopathology and microbial testing. Human Pathol 1999; 30: 59–65.

23. Girschick HJ, Zimmer C, Klaus G, Darge K, Dick A, Morbach H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3:733-8.

24. Gorzutzky A, Stern S, Reiff A, et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. Pediatrics. 2012;130(5):e1190–7.

25. Hamel J, Paul D, Gahr M, Hedrich CM. Pilot study: possible association of IL10 promoter polymorphisms with CRMO. Rheumatol Int 2012;32:555-6.

26. Heinrich A, Hauenstein C, Speth F, Weber MA. Chronische nichtbakterielle Osteomyelitis : Bildgebung und Differenzialdiagnosen [Chronic nonbacterial osteomyelitis : Imaging and differential diagnoses]. *Radiologe.* 2020;60(9):863-876.

27. Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, Morbach H, Pablik J, Ferguson PJ, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): presentation, pathogenesis, and treatment. Curr Osteoporos Rep 2017;15:542-4.

28. Hofmann SR, Kubasch AS, Ioannidis C, Rösen-Wolff A, Girschick HJ, Morbach H, et al. Altered expression of IL-10 family cytokines in monocytes from CRMO patients result in enhanced IL-1β expression and release. Clin Immunol 2015;161:300-7.

29. Hofmann SR, Morbach H, Schwarz T, Rösen-Wolff A, Girschick HJ, Hedrich CM. Attenuated TLR4/MAPK signaling in monocytes from patients with CRMO results in impaired IL-10 expression. Clin Immunol. 2012;145:69–76.

30. Hudson J. W., "Osteomyelitis of the jaws: a 50-year perspective,"Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, vol. 51, no. 12, pp.1294–1301, 1993.

31. Idahosa C. H., Boggess W., Levin L. M., Alawi F., "Primary chronic osteomyelitis of the mandible in a child," Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, vol. 117, no. 5, article e342, 2014.

32. Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, et al. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. Rheumatology (Oxford). 2007;46:154–60.

33. Jansson AF, Müller TH, Gliera L, Ankerst DP, Wintergest U, Belohradsky BH, et al. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. Arthritis Rheum. 2009;60:1152–1159.

34. Jerry EB, Susan M, Hiromasa N: Lesions of the Oral Cavity. In Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck. Edited by Naggar EL, Adel K.Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:191–308.

35. Jia K, Li X, An J, Zhang Y. Comparing Clinical and Radiographic Characteristics of Chronic Diffuse Sclerosing Osteomyelitis and Craniofacial Fibrous Dysplasia in the Mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021;79(5):1053-1061.

36. Jibri Z, Sah M, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelic mimicking osteomaosteoide. JBR-BTR. 2012;95(4):263–6.

37. Karjodkar F. R.,Textbook of Dental and Maxillofacial Radiol-ogy, Jaypee, Panama City, Panama, 2nd edition, 2009.

38. Kim SM, Lee SK. Chronic non-bacterial osteomyelitis in the jaw. J Korean Assoc

Oral Maxillofac Surg. 2019; 45(2):68-75. doi:10.5125/jkaoms.2019.45.2.68

39. Koryllou A, Mejbri M, Theodoropoulou K, Hofer M, Carlomagno R. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis in Children. *Children (Basel)*. 2021;8(7):551. Published 2021 Jun 25. doi:10.3390/children8070551

40. Kostik MM, Kopchak OL, Chikova IA, Isupova EA, Mushkin AY. Comparison of different treatment approaches of pediatric chronic non-bacterial osteomyelitis. *Rheumatol Int.* 2019;39(1):89-96.

41. Kugushev A.Y., Lopatin A.V., Yasonov S.A., Sinitsyn D.S. Combined treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of mandible in children. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2019;18(3):46-53. (In Russ.) https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-3-46-53

42. Kvist TM, Syberg S, Petersen S, Ding M, Jørgensen NR, Schwarz P (2017) The role of the P2 × 7 receptor on bone mineral density in a mouse model of inflammation-mediated osteoporosis. Bone Rep 7:145–151

43. Lin Z., Fateh A., Salem D.M., Intini G. Periosteum: biology and Applications in craniofacial bone regeneration J Dent Res.2014;93(2):109-116

44. Liu D, Zhang J, Li T, et al. Chronic osteomyelitis with proliferative periostitis of the mandibular body: report of a case and review of the literature. Ann R Coll Surg Engl. 2019;101(5):328-332. doi:10.1308/rcsann.2019.0021

45. Monsour PA, Dalton JB. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis involving the mandible: case reports and review of the literature. Dentomaxillofac Radiol. 2010;39(3):184-190. doi:10.1259/dmfr/20413

46. Morbach H, Hedrich CM, Beer M, Girschick HJ. Autoinflammatory bone disorders. Clin Immunol 2013;147:185-96.

47. Nakano H, Miki T, Aota K et al.. Garre osteomyelitis of the mandible caused by an infected wisdom tooth. *Int J Oral Sci* 2018; (4): 496–500.

48. Nakashima T, Takayanagi H. Osteoimmunology: crosstalk between the immune and bone systems. J Clin Immunol 2009;29:555-67.

49. Neville BW, Damm DD, Allen CM. Oral and maxillofacial pathology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2002

50. Padwa BL, Dentino K, Robson CD, Woo SB, Kurek K, Resnick CM. Pediatric Chronic Nonbacterial Osteomyelitis of the Jaw: Clinical, Radiographic, and Histopathologic Features. J Oral Maxillofac Surg. 2016;74(12):2393-2402.

51. Petty RE. Textbook of pediatric rheumatlogy. 7th end. Philadelphia: Elsevier;

2016. p. 406–17.

52. Reddy S., Jia S., Geoffrey R. "An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus," Te New England Journal of Medicine, vol. 360, no. 23, pp. 2438–2444, 2009

53. Schnabel A, Range U, Hahn G, et al. Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children. Rheumatol Int. 2016;36:1737–46

54. Schwarz P (2017) Effect of Zoledronic acid treatment in cases of non-infectious osteomyelitis of the jaw. J Bone Min Res 32(Supplement 1):S282–S282

55. Scianaro R, Insalaco A, Bracci Laudiero L, De Vito R, Pezzullo M, Teti A, et al. Deregulation of the IL-1β axis in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Pediatr Rheumatol Online J. 2014;12:30.

56. Seok H, Kim SG, Song JY. Proliferative periostitis of the mandibular ramus and condyle: a case report. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2015;41(4):198–202. doi:10.5125/jkaoms.2015.41.4.198

57. Shelburne SA, Sahasrabhojane P, Saldana M, et al. Streptococcus mitis strains causing severe clinical disease in cancer patients. Emerg Infect Dis. 2014;20(5):762-771. doi:10.3201/eid2005.130953

58. Simm PJ, Allen RC, Zacharin MR. Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. J Pediatr 2008; 152:571–575.

59. Singh S, Graham ME, Bullock M, et al. Chronic sclerosing osteomyelitis of the mandible treated with hemimandibulectomy and fibular free flap reconstruction. Plast Reconstr Surg Global Open 2015;3:e580.

60. Stern S., Ferguson P., "Auto inflammatory bone diseases," Rheumatic Disease Clinics of North America, vol. 39, no. 4, pp. 735–749, 2013.

61. Taddio A, Ferrara G, Insalaco A, et al. Dealing with Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis: a practical approach. Pediatr Rheumatol Online J. 2017;15(1):87. Published 2017 Dec 29. doi:10.1186/s12969-017-0216-7

62. van de Meent MM, Pichardo SEC, Appelman-Dijkstra NM, van Merkesteyn JPR. Outcome of different treatments for chronic diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: a systematic review of published papers. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(4):385-395.

63. Wang X, Yu YY, Lieu S, Yang F, Lang J, Lu C, et al. (2013). MMP9 regulates the cellular response to inflammation after skeletal injury. Bone 52:111-119.

64. Wipff J, Costantino F, Lemelle I, Pajot C, Duquesne A, Lorrot M, et al. A large

national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. Arthritis Rheumatol. 2015;67:1128–37.

65. Wood NK, Goaz PW. Solitary radiopacities not necessarily contacting teeth. In: Wood NK, Goaz PW. Oral and maxillofacial lesions. 5th ed. St Luis: Mosby. 1996: 488-49

66. Wurm MC, Brecht I, Lell M, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in association with pyoderma gan-graenosum. BMC Oral Health. 2016;16(1):85. Published 2016 Sep 1. doi:10.1186/s12903-016-0275-z

67. Zand V, Lotfi M, Vosoughhosseini S. Proliferative periostitis: a case report. J Endod. 2008;34(4):481-3

68. Zhang X, Schwarz EM, Young DA, Puzas JE, Rosier RN, O'Keefe RJ (2002). Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. J Clin Invest:1405-1415.

69. Zhao Y., Wu E.Y., Oliver M.S., Cooper A.M., Basiaga M.L., Vora S.S., Lee T.C., Fox E., Amarilyo G., Stern S.M., et al. Consensus treatment plans for chronic nonbacterial osteomyelitis refractory to nonsteroidal antiinflammatory drugs and/or with active spinal lesions. Arthritis Rheum. 2018;70:1228–1237.

70. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. Интенсивная терапия. Национальное руководство, том1,2. М.: ГЕОТАР-МЕДИЦИНА; 2009; с. 954.

71. Гусейнов А.З., Киреев С.С. Основы инфузионной терапии. Парентеральное и энтеральное питание. Монография: Санкт- Петербург-Тула: Изд-во ТулГУ; 2014; с. 158.

72. Дурново Е.А. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: диагностика и лечение с учётом иммунореактивности организма. Н. Новгород; Издательство НГМА 2007; с. 196.

73. Игнатов М.Ю. Роль иммунных и аутоиммунных механизмов в развитии острого гнойного периостита челюстей: дисс. ..канд. мед. наук / Чита, 2010. – 106 с.

74. Киров М.Ю., Горобец Е.С., Бобовник С.В., Заболотских И.Б., Кохно В.Н., Лебединский К.М., Ломиворотов В.В., Лубнин А.Ю., Мороз Г.Б., Мусаева Т.С., Неймарк М.И., Щеголев А.В. Принципы периоперационной инфузионной терапии взрослых пациентов // Анестезиология и реаниматология. 2018. №6.

75. Козлов В. А. Воспалительные заболевания и повреждения тканей челюстно-лицевой области / В. А. Козлов — «СпецЛит», 2011. – 350 с., ил.

76. Козлов В.А., Каган И.И. Оперативная челюстно-лицевая хирургия и стоматология. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014; с. 539.

77. Кузьков В.В., Недашковский Э.В. Основы интенсивной терапии: практическое руководство Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA). Издание 2-е, переработанное и дополненное.; 2016; с. 466.

78. Кулабухов В.В., Кудрявцев А.Н., Пономарев А.А., Клеузович А.А., Демидова В.С. Сравнение диагностического потенциала биомаркеров сепсиса у пациентов хирургического профиля и пациентов с термическим поражением Инфекции в хирургии. Том 13. 2015. С. 38-48

79. Медведев, А. С. Основы медицинской реабилитологии / А. С. Медведев. – Минск : Беларус. навука, 2010. – 435 с.

80. Музыкин М.И. Лечение одонтогенного периостита челюстей у людей пожилого и старческого возраста: автореферат дис. кандидата медицинских наук: С.-Петербург. 2013. 23 с.

81. Российские Национальные рекомендации, 2-ое переработанное и дополненное издание «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей», Москва, 2015 г.

82. Яхьяев М.И. Комбинированная антибиотикопрофилактика местных инфекционно-воспалительных осложнений при операциях на альвеолярном отростке (части) челюсти: дисс. к.м.н. / Москва. 2011. – 107с.

83. Bolouri C, Merwald M, Huellner MW, Veit-Haibach P, Kuttenberger J, Pérez-Lago M, Seifert B, Strobel K. Performance of orthopantomography, planar scintigraphy, CT alone and SPECT/CT in patients with suspected osteomyelitis of the jaw. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Feb;40(3):411-7. doi: 10.1007/s00259-012-2285-7. Epub 2012 Nov 14. PMID: 23151914.

84. Azam Q, Ahmad I, Abbas M, Syed A, Haque F (2005) Ultrasound and colour Doppler sonography in acute osteomyelitis in children. Acta Orthop Belg 71:590–596

85. Herlin T, Fiirgaard B, Bjerre M, Kerndrup G, Hasle H, Bing X, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome. Ann Rheum Dis. 2013;72:410–413. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201818.

86. Упницкий А. А. Принципы выбора и оценки эффективности антибиотиков // Лечебное дело. 2010. №2. С. 30-35.

87. Неотложная помощь и интенсивная терапия в педиатрии / под ред. В.В.Лазарева. – М. : МЕДпресс-информ, 2014. – 568 с.

88. Açoğlu EA, Akçaboy M, Yıldız YT, Gülaldı NCM, Sarı E, Zorlu P, Şenel S. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a case report. Turk Pediatri Ars. 2019 Dec 25;54(4):272-276. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2018.69379. PMID: 31949420; PMCID:

PMC6952463.

89. Concha S., Hernández-Ojeda A., Contreras O., Mendez C., Talesnik E., Borzutzky A. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: A multicenter case series. Rheumatol. Int. 2019;40:115–120. doi: 10.1007/s00296-019-04400-x.

90. Johnston DT, Phero JA, Hechler BL. Necessity of antibiotics in the management of surgically treated mandibular osteomyelitis: A systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2023;135(1):11–23. doi: 10.1016/j.oooo.2022.05.001

91. Sodnom-Ish, B., Eo, M.Y., Seo, M.H. *et al.* Decompressive effects of draining tube on suppurative and sclerosing osteomyelitis in the jaw. *BMC Musculoskelet Disord* **22**, 469 (2021). https://doi.org/10.1186/s12891-021-04340-3

92. Compeyrot-Lacassagne S, Rosenberg AM, Babyn P, Laxer RM. Pamidronate treatment of chronic noninfectious inflammatory lesions of the mandible in children. J Rheumatol. 2007 Jul;34(7):1585-9. PMID: 17611964.

93. Хирургическая стоматология : национальное руководство / под ред. А. А. Кулакова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021.

94. Привольнев В. В., Зубарева Н. А., Каракулина Е. В. Местное лечение раневой инфекции: антисептики или антибиотики? // КМАХ. 2017. №2.

95. Гаджиев Д.К. Применение солкосерила дентальной адгезивной пасты в местном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта // Биомедицина (Баку). 2008. №2.

96. Медицинская реабилитация при заболеваниях и повреждениях челюстно-лицевой области / Епифанов В. А. , Епифанов А. В. [и др.]. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 368 с. - ISBN 978-5-9704-5390-2

97. Терехова Т. Н., Бутвиловский А. В., Пыко Т. В. Лечение осложненных форм кариеса постоянных зубов с несформированными корнями // Медицинские новости. 2022. №12 (339).

98. Феоктистова К. Е. Современные физиотерапевтические методы лечения в стоматологии // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2016. №8-2.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Кулаков А.А. – академик РАН, д.м.н., профессор, президент ООО «Общество специалистов в области челюстно-лицевой хирургии»
2. Лопатин А.В. - профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-клинической работе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
3. Кугушев А.Ю. - д.м.н., зав. отделением челюстно-лицевой хирургии РДКБ
3. Семенов М.Г. – врач – челюстно-лицевой хирург, д.м.н., профессор, врач высшей категории
4. Топольницкий О.З. – д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, руководитель кафедры детской челюстно-лицевой хирургии ФГОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Все члены рабочей группы являются членами Общероссийской Общественной Организации «Общества специалистов в области челюстно-лицевой хирургии».

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач - челюстно-лицевой хирург
2. врач-стоматолог-хирург
3. врач - детский хирург.
4. врач - детский онколог
5. врач-стоматолог детский
6. студенты, ординаторы, аспиранты медицинских учреждений.

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 ис-

УДД	Расшифровка
	следования 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, 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 интересу-

УУР	Расшифровка
	ющим 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:

- Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 28.12.2024) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2025
- Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н (ред. от 24.09.2020, с изм. от 26.10.2022) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг"
- Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 103н (ред. от 28.09.2023) "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"
- Приказ Минздрава России от 14.06.2019 N 422н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "челюстно-лицевая хирургия"
- Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 15.01.2025) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препара-

тов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»

При разработке клинических рекомендаций учитывались следующие программы и учебные материалы:

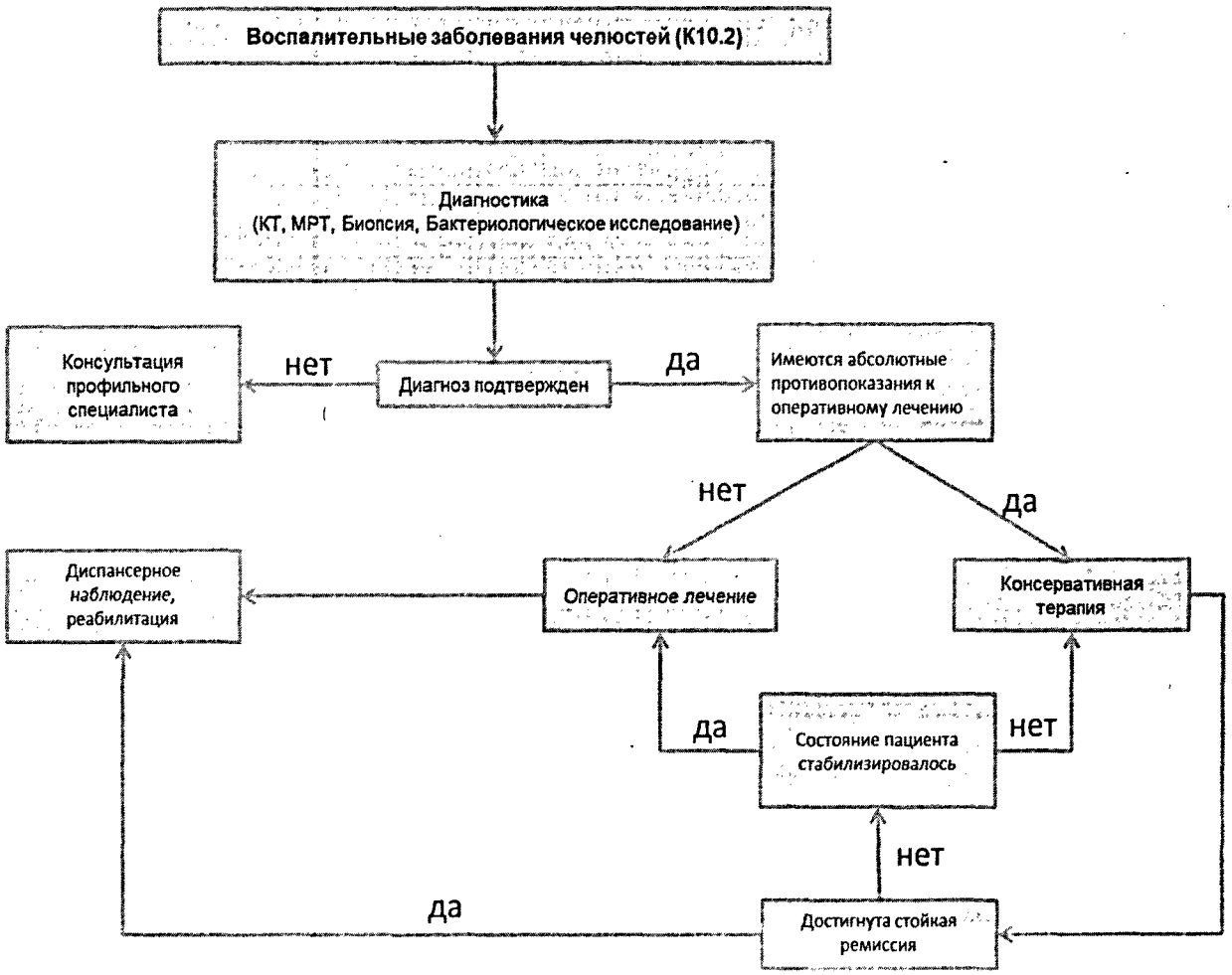
- Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи / Российские клинические рекомендации Москва – 2018 г.
- EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing http://www.eucast.org (Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам)
- Материалы Российского «Сепсис-Форума» - «Russian Sepsis Forum», «Российский Сепсис Форум».
- Голуб И.Е. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия: Учебное пособие / И.Е. Голуб, Л.В. Сорокина, Е.С. Нетесин. – Иркутск: ИГМУ, 2015. – 47 с.).
- Тактика ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком в многопрофильном стационаре. Учебное пособие ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, Москва, 2015, 35 с.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача.

1. Сравнение между ПХО и гнойным остеомиелитом челюстей

	ПХО	**Гнойный остеомиелит**
Возраст дебюта, лет	10	≤5
Пораженные кости	Несколько зон	одна
Семейные или сопутствующие заболевания	Псориаз или воспалительные заболевания кишечника	нет
Бактериологическое исследование кости или крови	Отрицательные	Положительные
Рецидив	Часто	Редко
Лечение	Консервативное	Хирургическое+консервативное
Биомаркеры	Нет	Воспалительные маркеры
Течение	До окончания пубертата	До момента заживления

2. ***Схематическая диаграмма лечения ПХО***



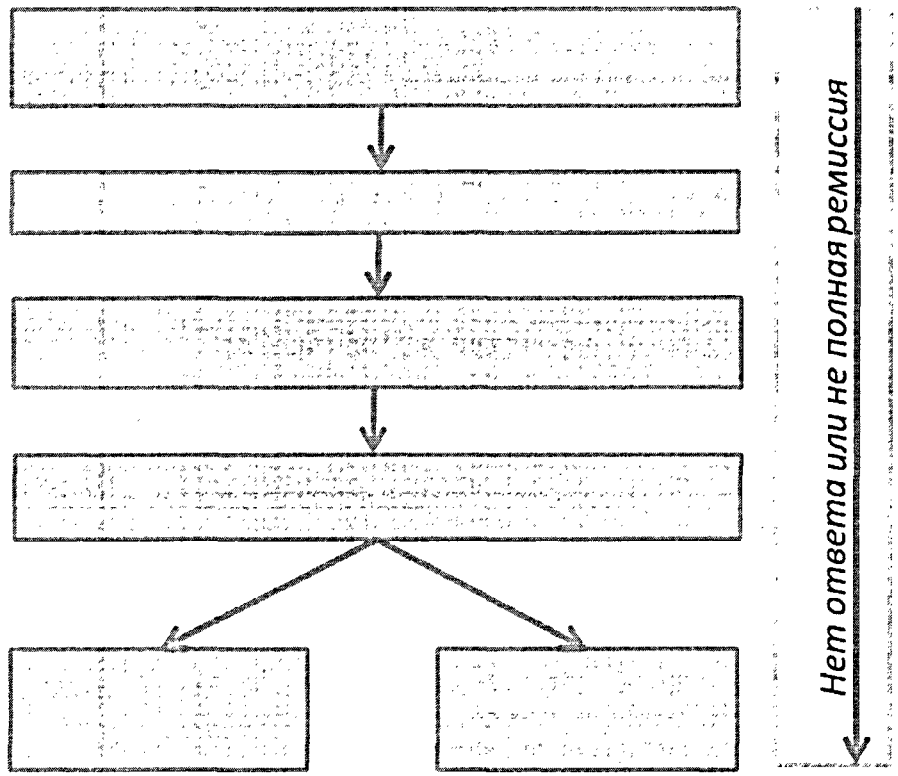
3. ***Дифференциальная диагностика ПХО***

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ IV ТИПА (клеточно-опосредованного)

АЛЛЕРГЕН

- (микробы, вирусы, тканевые белки низкой молекулярной массы, обладающие слабой иммуногенностью)
- ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ СТАДИЯ
- ↓
- Распознавание аллергена, кооперация макрофагов и лимфоцитов
- ↓
- Образование сенсибилизированных
- Т-лимфоцитов
- ↓
- Взаимодействие сенсибилизированных Т-лимфоцитов с клетками-мишенями
- ПАТОХИМИЧЕСКАЯ СТАДИЯ
- Образование и высвобождение лимфокинов сенсибилизированными Т-лимфоцитами
- лимфокины, действующие на лимфоциты (фактор переноса, факторы трансформации лимфоцитов)
- лимфокины, действующие на фагоцитоз (фактор активирующий макрофаги; фактор угнетающий миграцию макрофагов; факторы хемотаксиса)
- лимфокины, действующие на клетки-мишени (лимфотоксин, интерфероны)
- ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СТАДИЯ
- Повреждение клеток тканей
- Лимфокинами
- Т-киллерами (антителонезависимый Т-клеточный лизис с помощью белка перфорина
- Лизосомальными ферментами макрофагов
- ↓
- Развитие аллергического воспаления (гранулематозного)

4. **Схематическое консервативное лечение первично-хронических форм остеомиелита челюстей**



Приложение В. Информация для пациента

Воспалительные заболевания челюстей, такие как периостит или остеомиелит в практике хирурга-стоматолога встречаются достаточно часто, однако хронические формы являются редкими. Пациент должен знать, что при появлении острой боли в зубе или челюсти, с последующим развитием отека мягких тканей лица, повышения температуры - нельзя заниматься самолечением, а необходимо срочно обратиться за медицинской помощью в медицинскую организацию или вызвать скорую помощь. При затяжном остром течении или отсутствии тенденции к выздоровлению необходимо обследование в стационаре, т.к. похожую клиническую картину имеют новообразования. Оперативное лечение при хронических воспалительных заболеваниях челюстей является преимущественно хирургическим и несвоевременное оказание специализированной медицинской помощи может привести к развитию тяжелых осложнений и даже летальному исходу. При обострении первично-хронического остеомиелита пациенты предъявляют жалобы на боли в костях, артрит, местный отек и повышение температуры. Локализованное покраснение кожи, вызванное параоссальным воспалением, является редким симптомом. Системные проявления, как правило, мало выражены и включают невысокую температуру, недомогание или задержку роста [24].

При вторично-хроническом остеомиелите пациенты могут жаловаться на наличие послеоперационных рубцов или свищевых ходов (с обильными грануляциями) с гнойным отделяемым как со стороны кожных покровов, так и в полости рта. При зондировании свищевого хода можно обнаружить подвижный участок кости с неровной поверхностью. Общее состояние удовлетворительное, может периодически отмечаться субфебрилитет, приступы общей слабости, недомогания, потливость [73, 80]. При обострении вторично-хронического остеомиелита больного беспокоят боли в челюсти, отек мягких тканей лица. При распространении инфекционно-воспалительного процесса на прилежащие анатомические структуры появляются жалобы, характерные для воспалительного процесса соответствующей локализации: ограничение и болезненность открывания рта, боль при глотании, разговоре, движении языка, заложенность или гнойные выделения из носа при развитии эмпиемы синуса. Пациенты отмечают постепенное появление подвижности зубов в зоне гнойно-воспалительного процесса, гнойное отделяемое из пародонтальных карманов или свищевых ходов. Перкуссия группы зубов резко положительная. «Муфтообразный» инфильтрат вокруг челюсти. Кроме того, наблюдаются боли во всем теле, значительная

слабость, потеря аппетита, плохой сон, нередко бессонница, лихорадка, головные боли. Гектический тип температурнаой кривой. Скачки температуры в вечернее время. При поражении нижней челюсти –патогномоничным симптомом при распространении процесса ниже уровня нижнечелюстного канала является снижение или потеря чувствительности нижней губы, кожи подбородка (симптом Венсана) [73,80].

При хроническом продуктивном периостите пациенты могут предъявлять жалобы на наличие одностороннего утолщения челюсти в зоне воспаления как со стороны кожных покровов, так и со стороны полости рта [70]. Отек вызывает умеренную асимметрию лица и протекает бессимптомно и безболезненно. Однако в анамнезе может быть указание на боли, вызваны одонтогенной инфекцией, до возникновения отечности по нижней границе в задних двух третях нижней челюсти [37,70].

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не предусмотрены.

УТВЕРЖДАЮ
Председатель ассоциации «Эндоскопическое общество РЭндО», д.м.н. профессор, главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Е.Д. Федоров

УТВЕРЖДАЮ

Президент Союза педиатров России, академик РАН, д.м.н.,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Л.С. Намазова-Баранова

УТВЕРЖДАЮ

Председатель Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии им. А.В. Мазурина НИКИ детства Московской области

А.И.Хавкин

УТВЕРЖДАЮ
Президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, Президент Межрегиональной Общественной Организации «Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека», академик РАН, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России

В.Т. Ивашкин

УТВЕРЖДАЮ

Президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог ФМБА России

М.Р. Хаитов

УТВЕРЖДАЮ
Президент Российского научного медицинского общества терапевтов, Президент Российского общества профилактики инфекционных заболеваний, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, академик РАН, д.м.н.

О.М. Драпкина

УТВЕРЖДАЮ

Президент Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, д.м.н., профессор, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Ю.С. Смолкин

УТВЕРЖДАЮ
Президент Российского общества патологоанатомов, д.м.н., заслуженный врач РФ, главный специалист по патологической анатомии ФМБА России, заведующий ПАО ФНКЦ ФМБА России

Ф.Т. Забозлаев

Клинические рекомендации

Эозинофильный эзофагит

МКБ 10: K20
Возрастная группа: Взрослые, дети
Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Российское научное медицинское общество терапевтов**
- **Ассоциация "Российское эндоскопическое общество "РЭндО"**
- **Российская гастроэнтерологическая ассоциация**
- **Союз педиатров России**
- **Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов**
- **Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России**
- **Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний**
- **Российское общество патологоанатомов**
- **Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов**

Оглавление

Список сокращений....4
Термины и определения....6
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)....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....14
2.2. Физикальное обследование....15
2.3. Лабораторные диагностические исследования....15
2.4. Инструментальные диагностические исследования....15
2.5. Иные диагностические исследования....19
3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ....19
3.1. Диета....20
3.2. Медикаментозное лечение....23
3.3. Эндоскопическое лечение....27
3.4. 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....28
5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ....28
6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ....28
7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)....29
КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ....30
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ....31
ПРИЛОЖЕНИЕ А1. СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО РАЗРАБОТКЕ И ПЕРЕСМОТРУ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ....50
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. 59
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА.....59
ПРИЛОЖЕНИЕ В. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА 67
ПРИЛОЖЕНИЕ Г1 - ГN. ШКАЛЫ ОЦЕНКИ, ВОПРОСНИКИ И ДРУГИЕ ОЦЕНОЧНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА, ПРИВЕДЕННЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ. 69
Приложение Г1. Опросник для оценки выраженности дисфагии у пациентов с ЭоЭ 69
Приложение Г2. Оригинальная классификация и оценочная шкала признаков эозинофильного эзофагита при проведении эндоскопического исследования при оценке эозинофильного эзофагита (EREFS).....71
Приложение Г3. Валидированная шкала ЭоЭ-специфичных гистологических показателей (EoEHSS) 73
Приложение Г4. Индекс клинико-морфологической активности эозинофильного эзофагита 78

Список сокращений

АтД	Атопический дерматит
АР	Аллергический ринит
БА	Бронхиальная астма
ВЗК	Воспалительные заболевания кишечника
ГЭРБ	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ГКС	Глюкокортикоиды
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИПН	Ингибиторы протонного насоса
ИЛ (IL)	Интерлейкин
НПС	Нижний пищеводный сфинктер
УДД	Уровень достоверности доказательств
УУР	Уровень убедительности рекомендаций
ЭоЭ	Эозинофильный эзофагит
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия
CRTh2	Молекула, гомологичная хемоаттрактантному рецептору
FLG	Филаггрин
Ig	Иммуноглобулин
ILC2	Лимфоидные клетки 2 типа
PGD	Простагландин
TGF	Фактор роста опухолей
Th	Т-хелперы
TNF	Фактор некроза опухоли
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin (тимический стромальный лимфопоэтин)
TSLPR	Thymic stromal lymphopoietin receptor (рецептор к тимическому стромальному лимфопоэтину)

- Применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), при условии подписанного информированного добровольного согласия одним из родителей или иным законным 4 представителем и несовершеннолетним в возрасте старше 15 лет или несовершеннолетним больным наркоманией в возрасте старше 16 лет (согласно ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г).

** - Препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по ре-

шению врачебных комиссий медицинских организаций, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» (с изменениями на **15 января 2025 года**)

Термины и определения

Не применяются.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Эозинофильный эзофагит – хроническое, медленно-прогрессирующее иммуноопосредованное (Т2 типа) заболевание пищевода, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода (15 и более эозинофильных лейкоцитов в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении х 400 или более 60 в 1 мм^2), развитием субэпителиального и подслизистого фиброза, клинически проявляющееся дисфункцией пищевода (дисфагия, обтурация пищевода пищевым комком, рвота проглоченной пищей и др.) [1-10].

Диагноз «эозинофильный эзофагит» следует дифференцировать с другими заболеваниями, сопровождающимися эозинофилией пищевода (например, паразитарные и грибковые инфекции, болезнь Крона, гиперэозинофильный синдром, ахалазия, системные заболевания соединительной ткани и др.). Наряду с эозинофилами в процесс воспаления при ЭоЭ вовлечены различные субпопуляции лейкоцитов (лимфоциты, тучные клетки), эпителиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки и другие. Указание же в названии заболевания на эозинофильный характер воспаления призвано подчеркнуть появление и преобладание в составе инфильтрата в слизистой оболочке пищевода нехарактерных для данного отдела пищеварительной трубки клеток лейкоцитарного ряда – эозинофилов [21].

Важно, что из определения ЭоЭ исключен термин «антиген-опосредованное» заболевание, использовавшийся ранее [21]. Согласно накопленным на сегодняшний день данным, не существует однозначного представления о том, что служит триггером развития эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода: воздействие пищевых и респираторных антигенов на иммунокомпрометированный организм или же нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода, способствующее более глубокому проникновению экзогенных антигенов в толщу слизистой оболочки и инициации иммунного воспаления.

Более того, было показано, что терапия ингибиторами протонного насоса, восстанавливая целостность эпителиального барьера, во многих случаях приводит не только к клинической, но и к гистологической ремиссии ЭоЭ. По этой же причине эзофагеальную эозинофилию, разрешающуюся при терапии ИПН, решено более не относить к отдельной нозологической форме, поскольку клинически, эндоскопически, гистологически и даже генетически она неотличима от ЭоЭ и, по всей видимости, является фенотипическим подтипом ЭоЭ [21].

Заболевание имеет относительно невысокую распространенность, которая по усредненным оценкам составляет 10-40 на 100000 человек [10]. Однако его развитие суще-

ственно нарушает качество жизни пациентов за счет характерных симптомов – дисфагии, острых эпизодов вклинения пищи в пищевод [1,2,3].

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

В настоящее время ЭоЭ рассматривается как Т2-ассоциированное воспалительное заболевание, характеризующееся эозинофильной инфильтрацией, рубцеванием и сужением просвета пищевода, а также его дисфункцией. Патогенез ЭоЭ обусловлен Т2-воспалением на всех стадиях заболевания от отека и экссудации слизистой оболочки пищевода до формирования стриктур. К факторам, играющим роль в формировании ЭоЭ, относятся [5,110,111,138]:

- генетическая предрасположенность к развитию иммунного ответа по пути активации Т-хелперов 2 типа;
- нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода (воспаление, расширение межклеточных пространств, нарушение синтеза белков плотных контактов), способствующее более глубокой пенетрации антигенов в толщу слизистой оболочки;
- сенсибилизация к респираторным и пищевым антигенам.

У детей определенную роль могут играть перинатальные факторы риска: лихорадочные состояния матери во время беременности, недоношенность, рождение путем кесарева сече-ния; после родов – антибиотикотерапия [185]. ЭоЭ достоверно чаще наблюдается у детей с врожденной атрезией пищевода в анамнезе (9,5%–17%) [186].

Роль Т2 воспаления является центральной в понимании патогенеза ЭоЭ.

Этиопатогенез ЭоЭ связан с вовлечением звеньев адаптивного и врожденного иммунитета. При воздействии респираторных и пищевых аллергенов на слизистую оболочку пищевода у лиц с имеющейся генетической предрасположенностью к атопии и/или нарушением эпителиального барьера происходит высвобождение эпителиальных цитокинов (аларминов) TSLP, ИЛ-25, ИЛ-33, которые приводят к усилению функций антигенпрезентирующих клеток. Антигенпрезентирующие клетки поглощают антиген, процессируют его и в последующем представляют Т0-лимфоцитам, что приводит к их активации и дифференцировке в Т2-лимфоциты, синтезирующие ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-9. ИЛ-4 вызывает пролиферацию В-лимфоцитов, играет роль в переключении синтеза антител на изотип IgE. IgE, синтезированные плазматическими клетками, фиксируются на высокоаффинных рецепторах FcεRI на мембране тучных клеток. При повторном контакте происходит перекрестное связывание антител с аллергеном, что приводит к дегрануляции тучных клеток и высвобождению преформированных медиаторов, в первую очередь, гистамина, и возникновению гистамин-опосредованных реакций. Воспаление в дальнейшем усиливается при образовании вновь синтезируемых медиаторов (производных арахидоновой кислоты). В то же время, согласно современным представлениям, IgE-зависимый механизм не играет ведущую роль в патогенезе ЭоЭ. Кроме того, ИЛ-4 участвует в дифференцировке Т0-лимфоцитов в Т2-лимфоциты.

Наряду с этим в процесс вовлекаются звенья врожденного иммунитета — врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC2). Данные клетки продуцируют аналогичный спектр цитокинов, за исключением ИЛ-4.

Перечисленные выше цитокины играют ключевую роль в развитии Т2- воспаления при ЭоЭ: их уровень коррелирует со степенью эозинофилии слизистой пищевода. ИЛ-5 является важным фактором, обуславливающим выживаемость и увеличение продолжительности жизни эозинофилов, а также, как и ИЛ-4 и ИЛ-13, способствует миграции эозинофилов в ткани. Известно, что ИЛ-13, оказывая влияние на эпителиальные клетки, приводит к увеличению синтеза эотаксина 3, который является эозинофил-активирующим хемокином, и периостина. Кроме того, ИЛ-13 приводит к гиперплазии базальных клеток, отложению коллагена, ремоделированию ткани, повреждению эпителиального барьера за счет снижения экспрессии десмосомального протеина десмоглеина [138,139]. У пациентов с ЭоЭ отмечается повышенная экспрессия ИЛ-13.

Таким образом формируется эозинофильная инфильтрация стенки, и в первую очередь — слизистой оболочки пищевода. Происходит дегрануляция эозинофилов, высвобождение белков с ферментативной активностью, в том числе главного основного белка, обладающего свойствами гистаминазы, катионного белка, эозинофильной пероксидазы, эозинофильного нейротоксина. Протеолитические ферменты эозинофилов оказывают выраженное деструктивное действие на эпителий, собственную пластинку слизистой оболочки пищевода и подслизистый слой (рисунок 1).

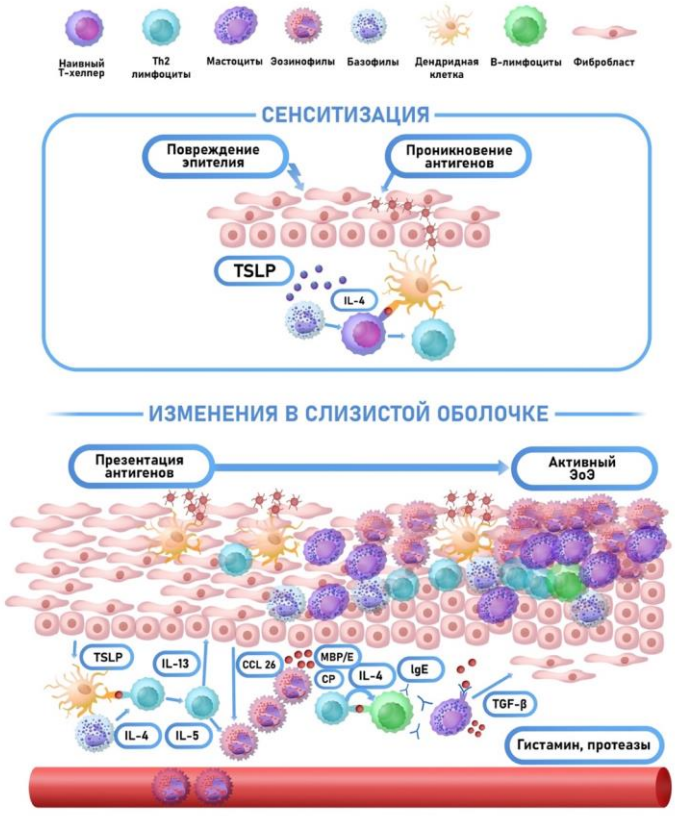


Рисунок 1. Патогенез эозинофильного эзофагита (адаптировано с O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, Rothenberg ME. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018): факторы внешней среды (пищевые, воздушные антигены, микроорганизмы), контактируя с антигенпрезентирующими клетками в слизи-

стой оболочке пищевода, стимулируют продукцию цитокинов (ИЛ-4, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP)). Данные цитокины детерминируют дифференцировку наивных Т-лимфоцитов по пути образования Т-хелперов 2 типа. Секреция Т-хелперами 2 типа цитокинов (ИЛ-13, ИЛ-5 и др.) запускает каскад иммунологических реакций с участием эозинофилов, мастоцитов, В –лимфоцитов и др.

Повреждение слизистой оболочки и подслизистого слоя пищевода иммунокомпетентными клетками постепенно приводит к вовлечению в процесс фибробластов, миоцитов и эндотелиоцитов, развитию гиперплазии базального слоя эпителия и гладкомышечных клеток, активации фиброзогенеза и ангионеогенеза в подслизистом слое, что обуславливает потерю эластичности соединительной и мышечной ткани, ремоделированию стенки пищевода, развитию стриктур [2,3,4,5,106].

Существует много фактов, свидетельствующих, что среди внешне-средовых триггеров развития ЭоЭ ведущую роль играют антигенные протеины (аллергены), индуцирующие Т2-тип иммунных реакций. Специфическое аллергологическое обследование с использованием кожного тестирования и определения аллерген-специфических IgE выявило сенсибилизацию у 75–80% пациентов с ЭоЭ, что превышает общепопуляционные показатели в три раза. Среди сопутствующих ЭоЭ аллергических заболеваний регистрируются аллергический ринит (АР) у 40–80 % больных, бронхиальная астма (БА) – у 14–75 %, атопический дерматит (АД) – у 4–60 % пациентов. Нередко в анамнезе больных ЭоЭ отмечаются оральный аллергический синдром как проявление перекрестной пыльцевой/пищевой аллергии и клинические симптомы IgE-опосредованной пищевой сенсибилизации.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным систематического обзора и метаанализа, опубликованного в 2023 г и оценивающего эпидемиологию эозинофильного эзофагита с 1976 по 2022 год в мире, заболеваемость ЭоЭ составляет на сегодняшний день 5,31 заболевших на 100000 человек в год (95% ДИ, 3,98–6,63; число исследований- 27, выборка 42191506 человек) [10].

ЭоЭ страдают преимущественно мужчины (75% больных) белой расы (более 90% больных). ЭоЭ встречается во всех возрастных группах, однако чаще в молодом возрасте (средний возраст больных составляет 36–42 года). Прослеживается определенная наследственная предрасположенность: наличие родственников первой степени родства с ЭоЭ повышает риск развития заболевания. ЭоЭ – это хроническое персистирующее заболевание, в связи с чем наблюдается неизбежный ежегодный прирост распространенности ЭоЭ. В среднем распространенность ЭоЭ составляет 40 случаев на 100 000 человек (95% ДИ, 31,10–48,98) [10,111,165].

Распространенность ЭоЭ значительно варьирует в зависимости от географического расположения страны: она максимальна в странах Западной Европы и Северной Америки, значительно ниже в Японии и Китае. Описаны случаи заболевания в Южной Америке, Корее, Турции, Ближнем Востоке, данных по распространенности ЭоЭ в Индии и странах Африки нет [5-16].

Распространенность ЭоЭ варьирует не только в различных географических зонах, но и в группах больных с различными клиническими симптомами. Так, среди лиц, прошедших ЭГДС, ЭоЭ обнаруживается в среднем у 2,4–6,6%. При этом у пациентов с рефрак-

терной изжогой ЭоЭ выявляется при проведении ЭГДС в 1–8 % случаев, у больных с жалобами на некардиальную боль в грудной клетке –в среднем в 6%, у больных с абдоминальной болью-в 4%, при пищевой аллергии – в 5% случаев [10,112].

Среди пациентов с жалобами на дисфагию вероятность обнаружения ЭоЭ при эндоскопическом обследовании значительно выше - 12–23%. У больных с острыми эпизодами вклинения пищи в пищевод ЭоЭ диагностируется не менее чем в 50% случаев [10,112].

В России масштабные эпидемиологические исследования не проводились [5-16,106].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанны

K20 Эзофагит

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В настоящее время отсутствует единая классификация эозинофильного эзофагита. С точки зрения клинической значимости стоит выделять эозинофильный эзофагит без осложнений и эозинофильный эзофагит с развитием стриктур и стенозов.

По степени клинико-морфологической активности заболевания выделяют (см. приложение Г4):

- Неактивный ЭоЭ;
- ЭоЭ слабой степени активности;
- ЭоЭ средней степени активности;
- ЭоЭ с высокой активностью.

Различают также 3 фенотипа (эндотипа) ЭоЭ [113,114]:

- Легкий (**ЭоЭ1)** - с нормальной эндоскопической картиной или слабо выраженными эндоскопическими и гистологическими изменениями, с хорошим ответом на лечение;
- Воспалительный фенотип (**ЭоЭ2)** - с выраженными воспалительными изменениями, выявляемыми при ЭГДС (отек, экссудат, продольные борозды), выраженной эозинофильной инфильтрацией, экспрессией воспалительных цитокинов, плохим ответом на терапию;
- Фибростенозирующий фенотип **(ЭоЭ3)** – с выраженными фибростенотическими изменениями стенки пищевода, выявляемыми при ЭГДС (кольца, стриктуры, стеноз), развитием фиброза (коллагеновых волокон) в подслизистом слое, обнаруживаемом при патологоанатомическом исследовании и наименьшей экспрессией генов эпителиальной дифференцировки.

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

Характер и выраженность жалоб значительно отличаются в зависимости от возраста пациента и продолжительности заболевания (таблица 1). Симптомы ЭоЭ у детей раннего возраста неспецифичны и включают срыгивания, тошноту и рвоту, возникающие во время еды, затруднения при проглатывании определенной пищи (орехи, яйца, сухое мясо и др.), боли в животе, отставание в физическом развитии (редко).

Дети подросткового возраста и взрослые предъявляют жалобы на необходимость длительно пережевывать пищу и запивать ее водой («медленно-едящие и много пьющие» пациенты), эпизоды застревания пищи при глотании, часто их беспокоят ГЭРБ -подобные жалобы: изжога и боли за грудиной [115].

Таблица 1. Симптомы ЭоЭ у детей и взрослых

Состояние	**Симптомы у детей первых лет жизни**	**Симптомы у детей дошкольного и школьного возраста**	**Симптомы у подростков/взрослых**
Нарушение проглатывания пищи	Поперхивание при кормлении, повторные срыгивания	Дисфагия	Дисфагия
Эпизоды вклинения пищи в пищевод	Редко	Часто	Часто
Дополнительные симптомы	Рвота, вздутие живота, боли в животе	Боль в животе/груди/горле, тошнота, рвота, изжога	Упорная изжога, ощущение кома в горле
Психоэмоциональное состояние	Беспокойный сон	Беспокойный сон	Может не меняться, но возможны страхи и фобии приема некоторых продуктов, нахождения в обществе
Пищевое поведение	Отказ от приема пищи	Снижение аппетита, избирательный подход к еде, длительное пережевывание пищи, обильное питье во время еды, отказ от пищи	Исключение из рациона твердых и объемных продуктов, измельчение пищи на маленькие кусочки, длительное пережевывание пищи

Физическое развитие	От отсутствия набора веса до дефицита массы и развития белково-энергетической недостаточности, возникает необходимость госпитализации для коррекции питания	Наблюдается дефицит массы тела, вплоть до белково-энергетической и витаминной недостаточности, быстро компенсируется за счет назначения специальных смесей	Колебания веса небольшие и некритичные, физическое развитие не страдает.

Для детей характерен преимущественно воспалительный фенотип ЭоЭ, но в подростковом возрасте могут доминировать признаки фибростенотического фенотипа, обусловленного развитием стриктуры пищевода. Взрослые пациенты страдают от симптомов, свидетельствующих о прогрессирующем сужении просвета пищевода: дисфагия, загрудинные боли и эпизоды вклинения пищи в пищевод. Описаны также случаи спонтанного разрыва пищевода, возникшие у больных ЭоЭ на фоне обтурации пищевым комком (синдром Бурхаве) (рисунок 2) [18,20].

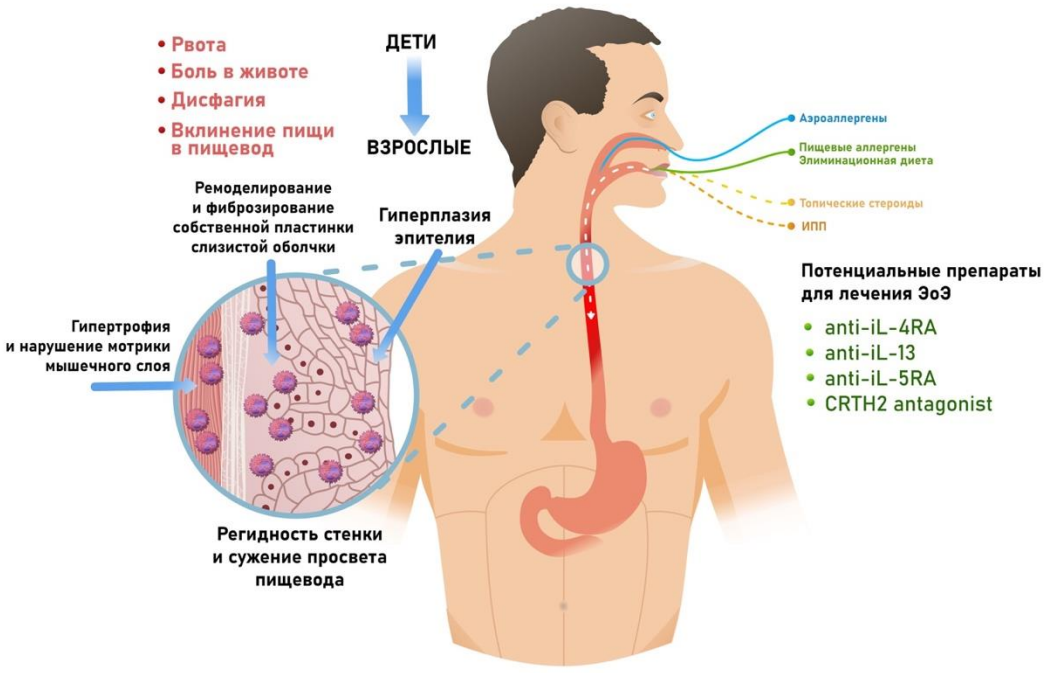


Рисунок 2. Симптомы ЭоЭ у детей и взрослых (адаптировано с O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, Rothenberg ME. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018)

Дисфагия у пациентов с ЭоЭ может возникать остро (при застревании пищевого комка твердой консистенции) или беспокоить пациентов постоянно, вынуждая изменять пищевое поведение [1,3,4,17-21, 166, 167].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Критерии установления диагноза заболевания/состояния:

Диагноз «эозинофильный эзофагит» устанавливают при выявлении совокупности**:**

- клинических симптомов дисфункции пищевода (дисфагия и/или вклинение пищи в пищевод - у взрослых; рвота, упорные срыгивания, трудности при кормлении и глотании, абдоминальная боль - у детей);
- характерной эндоскопической картины (отек, кольца, экссудат, продольные борозды, стриктуры);
- патоморфологического подтверждения эозинофильной инфильтрации пищевода (с количеством эозинофилов 15 и более в поле зрения при большом увеличении (х400) - (или ≥15 эозинофилов/0,3 мм^2 или >60 эозинофилов/мм^2 при отсутствии других причин эозинофилии пищевода) [1,2,21,116,166,167,168].

Комментарии: *Проведение эндоскопического исследования пищевода у лиц с характерной симптоматикой с обязательным выполнением патологоанатомического исследования не менее 6 биоптатов из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода является обязательным диагностическим минимумом для установления диагноза «эозинофильный эзофагит».*

Патологоанатомическое исследование включает осмотр биоптатов, окрашенных гематоксилином и эозином. Главным критерием установления диагноза ЭоЭ служит интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с количеством эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения 15 и более при увеличении х 400 (или ≥15 эозинофилов/0,3 мм^2 или >60 эозинофилов/мм^2) [116].

Важно, что факт обнаружения большого количества эозинофилов в слизистой оболочке пищевода не может служить единственным критерием диагноза «эозинофильный эзофагит». Существует ряд заболеваний, протекающих с эзофагеальной эозинофилией: ГЭРБ, эозинофильный гастроэнтерит, целиакия, болезнь Крона, лучевой и инфекционный эзофагит (грибковые и паразитарные инфекции), гиперэозинофильный синдром, лекарственный эзофагит, васкулиты, ахалазия кардии, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные опухоли (таблица 2) [1,2,3,21].

Таблица 2. Заболевания, ассоциированные с эозинофилией пищевода [1,21,116]

Заболевание	***Диагностические критерии***
Эозинофильный гастроэнтерит или колит	*Эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, толстой кишки*

Болезнь Крона	*Экстраэзофагеальные поражения, подтвержденные данными колоноскопии, компьютерной томографии, морфологического исследования*
Паразитарные и грибковые инфекции	*Экстраэзофагеальные симптомы и данные микробиологических исследований (крови, стула, слюны и т.д.)*
Ахалазия	*Клинические особенности (дисфагия, рвота), данные манометрии пищевода, рентгенологического исследования пищевода*
Гиперэозинофильный синдром	*Число эозинофилов в периферической крови >1,5 х 10^9/л, эозинофильно-обусловленные поражения внутренних органов (сердечно-сосудистая система, нервная система, кожа, желудочно-кишечный тракт, дыхательная система)*
Лекарственная гиперчувствительность	*Сыпь, лихорадка, лимфаденопатия, мультиорганные поражения, разрешение симптоматики после отмены лекарственного препарата*
Целиакия	*Данные морфологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки, данные серологического исследования (антитела к тканевой трансглутаминазе, эндомизию)*
Васкулиты; *Пемфигоид;* *Системные заболевания соединительной ткани;* *Болезнь трансплантат против хозяина*	*Системные проявления*

Таким образом, диагноз «эозинофильный эзофагит» может быть установлен только по совокупности клинических симптомов дисфункции пищевода и патолого-анатомического подтверждения эозинофильной инфильтрации пищевода, после обязательного исключения заболеваний, сопровождающихся эозинофилией пищевода (алгоритм диагностики представлен в Приложении Б).

2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** тщательно оценить жалобы и анамнез пациента с подозрением на эозинофильный эзофагит, так как эти данные служат неотъемлемой, а в ряде случаев критически важной частью обследования пациентов [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Клинические проявления ЭоЭ (подробно описаны в разделе 1.6 настоящих рекомендаций) у взрослых пациентов и подростков включают дисфагию при приеме твердой пищи, необходимость длительно жевать пищу, измельчать и блендировать, обильно запивать пищу жидкостью, эпизоды вклинения пищи в пищевод (эпизоды острой обтурационной дисфагии), загрудинную боль, не связанную с глотанием. Для детей раннего и дошкольного возраста более характерны жалобы на срыгивание съеденной пищей, изжогу и отрыжку, рвоту, боль в животе, частый отказ от пищи, задержка физического развития [21-26]. Разработаны опросники для оценки тяжести и активности симптомов, эффективности терапии ЭоЭ (см. приложение Г1).*

2.2. Физикальное обследование

- Пациентам с подозрением на эозинофильный эзофагит **рекомендуется** физикальное обследование (осмотр кожных покровов, перкуссия, пальпация, аускультация при заболеваниях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и органов дыхания), измерение массы тела и роста для определения нутритивного статуса и признаков атопических заболеваний [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Характерные изменения в объективном статусе пациента с ЭоЭ отсутствуют. Однако, при внимательном физикальном обследовании могут быть обнаружены дефицит питания, отставание в физическом развитии, наличие признаков атопических заболеваний кожи, пищевой аллергии, заболеваний органов дыхания (бронхиальная астма). Несмотря на поражение слизистой оболочки пищевода, изменения слизистой оболочки полости рта отсутствуют.*

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Пациентам с подозрением на эозинофильный эзофагит **рекомендуется** выполнить общий (клинический) анализ крови развернутый для исключения других заболеваний, сопровождающихся эозинофилией пищевода, оценки эозинофилии периферической крови [115].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *При проведении общего (клинического) развернутого анализа крови эозинофилия наблюдается у 5–50% пациентов с ЭоЭ [116]. Эозинофилия не является специфичной только для ЭоЭ, в связи с чем этот показатель необходимо оценивать с учетом возраста пациента, наличия аллергических заболеваний, времени года (цветение трав и деревьев) и других факторов, способных повлиять на изменение числа эозинофилов в крови [115].*

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на эозинофильный эзофагит **рекомендовано** проведение ЭГДС с диагностической целью [1,21,117,166,167].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Эндоскопическая шкала ERExFS (приложение Г3, приложение А3, рисунки 1, 1а, 1б,1в,1г,1д), оценивает 5 главных эндоскопических признаков ЭоЭ (Edema –отек, Rings -кольца, Exudates-экссудат, Furrows-борозды, Strictures-стриктуры) в баллах [33,118,119,120,121,188]. У 10–25% пациентов с ЭоЭ при эндоскопии пищевода видимых патологических изменений не определяется [117], в связи с чем эндоскопическое исследование пищевода не может служить единственным критерием установления диагноза ЭоЭ без патологоанатомического исследования биоптатов из пищевода [122,123]*

- Всем пациентам с подозрением на эозинофильный эзофагит **рекомендовано** при ЭГДС проводить биопсию пищевода с помощью эндоскопии с забором не менее 6 биоптатов из наиболее изменённых участков слизистой оболочки (по 3 из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода) с целью установления диагноза [1,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Всем пациентам с подозрением на ЭоЭ при проведении ЭГДС должна быть выполнена множественная биопсия пищевода с помощью эндоскопии.*

Показаниями для проведения биопсии пищевода с помощью эндоскопии служат:

1. *Эндоскопическая картина, характерная для эозинофильного эзофагита;*
2. *Наличие характерных клинических симптомов ЭоЭ даже в случае нормальной эндоскопической картины;*
3. *Симптомы ГЭРБ у детей (изжога, загрудинная боль, срыгивание), рефрактерные к терапии ИПН, даже в случае нормальной эндоскопической картины.*

Для получения корректных патоморфологических результатов необходимо производить биопсию не менее, чем в 6–8 участках из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода (из наиболее измененных участков слизистой оболочки). Биоптат должен включать эпителий на всю его глубину и, по возможности, собственную пластинку слизистой оболочки (для оценки степени субэпителиального фиброза) [1,3,27-33].

- Пациентам с подозрением на эозинофильный эзофагит перед проведением диагностической ЭГДС с биопсией пищевода с помощью эндоскопии **рекомендуется** отмена ИПН и глюкокортикоидов (если позволяет состояние) как минимум за 3 недели до эндоскопического исследования для предотвращения ложных результатов при диагностике ЭоЭ [1,166,167,168].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Прием ИПН, топических или системных глюкокортикоидов может значительно изменять эндоскопическую и гистологическую картину заболевания. В случае, если пациенту с подозрением на ЭоЭ планируется диагностическая ЭГДС, необходимо (если позволяет состояние пациента) отменять медикаментозную терапию как минимум за 3 недели до эндоскопического исследования [1,168].

- Всем пациентам, поступившим в лечебно-профилактическое учреждение в экстренном порядке с дисфагией, связанной с вклинением пищевого комка в пищевод, после извлечения/низведения пищевого комка и устранения дисфагии **рекомендуется** произвести (даже при отсутствии явных стенотических поражений (опухоль; рубцовая стриктура) и характерных эндоскопических признаков ЭоЭ) множественную биопсию слизистой оболочки дистального и среднего/проксимального отделов пищевода (не менее 6 биоптатов) с помощью эндоскопии с целью установления диагноза и дифференциальной диагностики причины вклинения [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с эпизодом острого вклинения пищевого комка в пищевод, даже в случае спонтанного разрешения непроходимости, **рекомендовано** проведение ЭГДС для дифференциальной диагностики причины вклинения и биопсии слизистой оболочки пищевода с помощью эндоскопии (не менее 6 биоптатов; по 3 из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода) с целью установления диагноза [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Выполнение биопсии в момент извлечения застрявшего пищевого болюса технически невозможно в связи с отсутствием подготовки к эндоскопическому исследованию. В связи с чем пациент должен быть приглашен на плановое повторное эндоскопическое исследование с биопсией из пищевода в ближайшее время [175-184].*

Для получения корректных патоморфологических результатов необходимо производить биопсию не менее, чем в 6–8 участках из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода (из наиболее измененных участков слизистой оболочки). Биоптат должен включать эпителий на всю его глубину и, по возможности, собственную пластинку слизистой оболочки (для оценки степени субэпителиального фиброза) [1,3,27-33].

- Всем пациентам детского возраста с типичными симптомами ГЭРБ, рефрактерными к терапии ИПН и отсутствии иных причин отсутствия эффекта от лечения, **рекомендовано** проведение ЭГДС с биопсией пищевода с помощью эндоскопии для исключения эозинофильного эзофагита [1,129,130].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *У пациентов детского возраста при ЭоЭ часто наблюдается нормальная эндоскопическая картина в пищеводе (до 21–42,8%), поэтому при проведении ЭГДС у детей с неспецифическими симптомами со стороны верхних отделов пищеварительного тракта следует рассмотреть проведение биопсии из пищевода с помощью эндоскопии (даже при отсутствии визуальных признаков ЭоЭ) [1,32].*

Особое внимание следует уделить пациентам детского возраста с типичными симптомами ГЭРБ, рефрактерными к терапии ИПН, поскольку в 30% случаев ЭоЭ у детей сопровождается изжогой [31,129].

- Всем пациентам с подозрением на ЭоЭ **рекомендовано** проведение патологоанатомического исследования биопсийного материала из пищевода с целью подтверждения диагноза [1,21,117,124,166,167].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Патологоанатомическое исследование включает осмотр биоптатов, окрашенных гематоксилином и эозином с подсчетом количества эозинофилов при большом увеличении (х400) [1,21,117,124,125]. Главным критерием установления диагноза ЭоЭ служит интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с количеством эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении - 15 и более (или ≥ 60 эозинофилов на 1 мм^2) (приложение А3: рисунок 2а).*

Дополнительными гистологическими критериями ЭоЭ являются эозинофильные микроабсцессы, гиперплазия базального слоя эпителия, расширение межклеточных пространств, расположение эозинофилов в поверхностных слоях эпителия, мастоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация, удлинение сосочков и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки (приложение А3) [1].

Для стандартизации гистологической оценки биоптатов целесообразно использовать систему балльной оценки восьми наиболее характерных гистологических изменений, обнаруживаемых у больных с ЭоЭ (приложение Г4: система балльной оценки биоптатов при ЭоЭ (EoEHSS)) [1,3,123,125-127].

- Пациентам с диагнозом «эозинофильный эзофагит» и стойкой дисфагией **рекомендовано** проведение рентгеноскопии пищевода с контрастированием с целью определения наличия и распространенности стриктур пищевода [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Рентгеноскопия пищевода с контрастированием в диагностике ЭоЭ является дополнительным методом, позволяющим с высокой точностью выявить проксимальные и дистальные стриктуры пищевода, оценить их протяженность, диаметр пищевода в месте сужения, принять решение о необходимости баллонной дилатации стеноза пищевода или бужирования пищевода (приложение А3:рисунок 3) [120,128,129].*

- Пациентам с ЭоЭ и дисфагией, сохраняющейся несмотря на адекватно проводимое лечение и отсутствие стриктур в пищеводе по данным ЭГДС, **рекомендовано** проведение функциональных методов исследования (пищеводная манометрия высокого разрешения, pH импедансометрия пищевода, импеданспланиметрия пищевода) с целью оценки функции пищевода и НПС и/или верификации ГЭРБ [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Пищеводная манометрия позволяет оценить сократительную функцию пищевода и НПС. У пациентов с ЭоЭ при проведении манометрии нередко выявляются такие нарушения, как неэффективная моторика пищевода, эзофагоспазм, обструкция пищеводно-желудочного соединения. С помощью манометрии возможно проведение дифференциального диагноза между ахалазией пищевода и ЭоЭ. В некоторых случаях (для верификации сочетанной ГЭРБ) пациентам может быть проведена*

суточная pH-импедансометрия, которая позволяет выявить эпизоды кислых и некислых рефлюксов в пищевод, длительность экспозиции кислоты и болюса в пищеводе [129,130,131,140].

2.5. Иные диагностические исследования

Пациентам с диагнозом «эозинофильный эзофагит» **не рекомендовано** рутинное проведение накожных исследований реакций на аллергены, исследование уровня общего иммуноглобулина Е в крови, исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови вследствие их низкой информативности при ЭоЭ [1,166,167,168].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Аллергологическое тестирование может быть проведено пациентам с ЭоЭ и сопутствующими аллергическими заболеваниями (аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит), а также пациентам с подозрением на пищевую аллергию. Диагностика коморбидных аллергических заболеваний (БА, АтД, АР/конъюнктивит) рассматривается как необходимый компонент оценки атопической конституции у пациентов с ЭоЭ и проводится врачом-аллергологом-иммунологом. При подозрении на пищевую аллергию выполняются кожные тесты с аллергенами, определение специфических IgE, тесты элиминации-провокации [1,21].*

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Целями терапии ЭоЭ являются достижение клинической (купирование симптомов ЭоЭ) и гистологической ремиссии заболевания, предотвращение развития осложнений (стриктуры пищевода).

После достижения ремиссии лечение не должно прекращаться с целью поддержания ремиссии и предотвращения рецидива симптомов и осложнений [1,21,166,167,168].

Под гистологической ремиссией ЭоЭ подразумевают разрешение эозинофильного воспаления (5–15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении х400 (в 0,3 мм)^2 или менее 60 эозинофилов в 1 мм^2). Под полной гистологической ремиссией понимают уменьшение количества эозинофилов <5 в поле зрения при большом увеличении (или в 0,3 мм^2), что соответствует полю зрения при большом увеличении) [1,117,124].

Современная концепция лечения больных ЭоЭ включает медикаментозную терапию, диетические ограничения, и, при необходимости, проведение эндоскопической баллонной дилатации/ эндоскопического бужирования стриктур и/или стеноза пищевода.

Диетические ограничения, ИПН и глюкокортикоиды являются терапией первой линии в лечении пациентов с ЭоЭ. Тактика лечения зависит от предпочтений пациента и может быть впоследствии изменена. Эндоскопическая дилатация (баллонная дилатация стеноза пищевода) или бужирование пищевода эндоскопическое проводятся

пациентам со стриктурами и тяжелой дисфагией (эпизодами вклинения пищи в пищевод) независимо от типа применяемой базисной терапии [1,166, 167].

Комментарии: *До 50 % больных с ЭоЭ отвечают на терапию ИПН установлением клинической и гистологической ремиссии (<15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения). На сегодняшний день ИПН рассматриваются как препараты первой линии в терапии ЭоЭ в связи с высокой эффективностью, удобством применения (по сравнению с топической глюкокортикоидной терапией), безопасностью.*

Решение о выборе метода лечения целесообразно принимать совместно с пациентом, обсудив с ним все положительные и отрицательные стороны альтернативных методов лечения (ИПН, топическая глюкокортикоидная терапия, эмпирическая диета) [1,21,166,167].

Топическая глюкокортикоидная терапия и диета являются терапией выбора для пациентов, не достигших ремиссии на фоне приема ИПН. В данном случае решение о тактике лечения должно приниматься исходя из возраста пациента, выраженности его симптомов и тяжести воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода [1,21,117]. Известно, что дети и подростки с трудом придерживаются диетических ограничений, в связи с чем, более рациональным для них будет назначение топических глюкокортикоидов. Справедливо это и для пациентов с тяжелыми симптомами заболевания, у которых диетические ограничения как монотерапия, скорее всего будут неэффективны.

Важно, что терапия пациентов с ЭоЭ может со временем изменяться (при желании пациента, возникновении побочных эффектов и проч.), поскольку существуют данные, показывающие, что достижение ремиссии на фоне ИПН не исключает эффективности глюкокортикоидов или диеты и наоборот [1,21,132,133].

Алгоритм лечения пациентов с ЭоЭ представлен в Приложении Б1 [1].

- Всем пациентам с установленным диагнозом «эозинофильный эзофагит» **рекомендуется** проведение терапии как можно в более ранние сроки с целью предотвращения развития осложнений (стриктуры), требующих эндоскопического лечения [1,166,167].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Отсутствие терапии после манифестации заболевания длительностью 2 года, приводит к развитию стриктур пищевода у 17%–19% больных, начало лечения через 20 лет после появления первых симптомов осложняется стриктурами у 71% пациентов. В то же время своевременное начало лечения позволяет предотвратить развитие фибростенотических изменений в стенке пищевода [35-37].*

3.1. Диета

Опубликованный в 2023 г систематический обзор и мета-анализ 34 исследований с участием 1762 человек с использованием различных диетических режимов подтвердил, что диетотерапия является эффективным методом лечения пациентов с ЭоЭ, с общим показателем достижения гистологической ремиссии 53,8–60%. В лечении ЭоЭ диетотерапия

лишь немого уступала в эффективности топическим ГКС, применение которых позволяет достичь гистологической ремиссии у 68,3%–76,8% пациентов [169-171].

В лечении ЭоЭ используются элементная диета и эмпирическая диета с исключением с исключением наиболее часто встречающихся пищевых триггеров (приложение Б).

- **Рекомендовано** длительное соблюдение диеты пациентам с ЭоЭ с целью достижения клинической и гистологической ремиссии без медикаментозной терапии [1,21,117,166,167,169,170,171,172].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Диета может быть назначена в качестве первой линии терапии (монотерапия) ЭоЭ. Может быть использован один из следующих диетических режимов [1,21,47,53,54,117,124,169,170,171,172]:*

1. Назначение полного энтерального питания на основе аминокислотной смеси.

2. Назначение эмпирической диеты с исключением 6 групп продуктов (молочные продукты, глютен, яйца, соя, рыба/моллюски и орехи/бобовые);

3. Назначение эмпирической диеты с исключением 4-х групп продуктов (молочные продукты, глютен, яйцо, соя);

4. Назначение эмпирической диеты с исключением 2-х групп продуктов (молочные продукты, глютен или яйца);

5. *Назначение эмпирической диеты с исключением* только молочных продуктов.

- **Не рекомендовано** рутинное сочетание диеты и медикаментозной терапии всем пациентам с ЭоЭ. Такая комбинация может быть рассмотрена только при неэффективности медикаментозной терапии [1,166,167,172].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Медикаментозная терапия и диета имеют сопоставимую эффективность в достижении гистологической ремиссии заболевания. Сочетание диеты и медикаментозной терапии может быть рассмотрено только в случае неэффективности монотерапии диетой или медикаментами [1,169-172].*

- Пациентам с ЭоЭ **не рекомендовано** применение диет, основанных на данных аллергологического (накожных исследований реакций на аллергены (кожные скарификационные, аппликационные и прик-тесты), исследования уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови (определение специфических IgE к продуктам)) тестирования в связи с их невысокой эффективностью в индукции и поддержании ремиссии в большинстве случаев [1,21,39,40,41,44,49,133,134,171,172].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Эффективность (гистологическая ремиссия) элиминационной диеты, основанной на результатах аллергологического тестирования у взрослых пациентов с ЭоЭ составляет 45,5% (данные мета-анализа 2014 г) - 45,7% (данные мета-анализа 2023 г) [39,49,169], причем эффективность данного подхода у взрослых значительно ниже, чем у детей [170, 171]. В настоящее время считается нецелесообразным назначение таргетной диеты для лечения ЭоЭ в связи с ее невысокой эффективностью, за исключением случаев пищевой аллергии, доказанной с помощью аллергологического тестирования*

(кожные тесты, выявление специфических IgE, провокационные тесты) [1,133,172].

- Пациентам с ЭоЭ в случае не IgE-опосредованных реакций может быть **рекомендована** диета с исключением 6 групп продуктов питания (молоко животного происхождения, глютен, рыба и морепродукты, орехи, яйца, соя и бобовые) с целью достижения ремиссии [43-54,169–172].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациентам с ЭоЭ в случае не IgE-опосредованных реакций может быть **рекомендована** диета с исключением 4 групп (молоко животного происхождения, глютен, яйца, соя/бобовые) или 2 групп (молоко животного происхождения и глютен или молоко животного происхождения и яйца) продуктов питания с целью достижения ремиссии. Такая диета характеризуется более высоким уровнем приверженности пациентов, однако несколько меньшей эффективностью, чем диета с исключением 6 групп продуктов [39,43,45,46,47,48,49,52,135,136,169-172].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Назначение эмпирической диеты в качестве монотерапии при исключении 6 продуктов питания (молоко животного происхождения, глютен, рыба/морепродукты, орехи, яйца, бобовые/соя) приводит к индукции гистологической ремиссии у 61,3–63,9% пациентов, независимо от их возраста [39,169,172]. Диета с исключением 4 групп продуктов (молоко, глютен/пшеница, яйца и соя) - у 49,4%–54,7% [39,169], при исключении двух групп продуктов частота гистологической ремиссии составляет 44,3% (36,1–52,8%) [39].*

Выбор диеты с исключением одной, 2-х, 4-х или 6 групп продуктов зависит от данных анамнеза, тяжести симптомов и предпочтения пациента и/или родителя. Диета должна назначаться и корректироваться с участием опытного врача-диетолога. При необходимости должны быть использованы специализированные продукты лечебного питания, обогащенные продукты (приложение Б, алгоритм 3)[1,46-52,137, 173].

- Пациентам с ЭоЭ в случае неэффективности медикаментозной терапии и элиминационных диет **рекомендовано** рассмотреть назначение элементной диеты (аминокислотные смеси) с целью достижения ремиссии [1,21,141,142].

Для взрослой популяции Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Для детской популяции Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Элементная диета включает употребление в пищу специально приготовленных аминокислотных смесей с минимальной антигенной активностью (на фоне полного исключения из рациона любой другой пищи). Назначение полного энтерального питания (аминокислотная смесь) позволяет достичь клиническую, эндоскопическую и гистологическую ремиссию у 90,8% (95% ДИ 84,7–95,5%) пациентов с ЭоЭ детского и взрослого возраста [38,39,141,142]. Элементные диеты имеют ограниченную роль при эозинофильном эзофагите, они обладают высокой эффективностью, но*

низким уровнем соблюдения режима лечения и должны применяться для пациентов, невосприимчивых к другим видам лечения [1,38,39]. Назначение аминокислотных смесей может быть рассмотрено в качестве единственного источника питания у детей младше 1 года (в рацион которых еще не вводили густую пищу), а также в качестве дополнительного питания [142,143].Для лечения ЭоЭ не следует использовать смеси на основе цельного коровьего белка, смеси на основе частичного или полного гидролиза белка, а также смеси на основе козьего молока и сои [1].

- При назначении диетических ограничений пациенту с ЭоЭ **рекомендован** прием (осмотр, консультация) врача-диетолога с целью снижения риска негативных последствий элиминационной диеты [143,144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Диетические ограничения могут привести к снижению темпа роста у детей, потере массы тела у взрослых [145], а также к дефицитным состояниям (например, дефицит витамина Д и кальция) [146]. С целью снижения риска негативных последствий элиминационной диеты целесообразно включение в мультидисциплинарную команду, которая должна заниматься лечением пациентов с ЭоЭ, врача-диетолога [144,145]. В том случае, если ремиссия была достигнута на фоне диетотерапии, но продолжение соблюдения диеты неприемлемо для пациента, либо на фоне диетических ограничений развились дефицитные состояния, можно рассмотреть в качестве противорецидивной терапии переход на прием ИПН [132].*

3.2. Медикаментозное лечение

- Пациентам с ЭоЭ **рекомендовано** рассмотреть пероральную монотерапию ИПН (#омепразол** или эквиваленты: #эзомепразол** и др.) в стандартной дозе (для взрослых 20 мг 2 раза в сутки, для детей 1 мг/кг 2 раза в сутки) на срок 8–12 недель для индукции клинической и гистологической ремиссии [1, 21, 55, 62, 166, 167, 168].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- В случае достижения клинической и гистологической ремиссии пациентам с ЭоЭ, получающим ИПН, **рекомендуется** продолжить постоянный прием ИПН в минимально эффективной дозе с целью поддержания ремиссии [1,21, 55–65,166,167].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *В терапии взрослых больных ЭоЭ возможно применение #омепразола** в стандартной суточной дозировке дважды в день (20 мг 2 раза в день) или эквивалентных доз других ИПН [1,3,21, 59-62]. Для индукции ремиссии эзофагита у детей возможно назначение ИПН (#омепразола** или #эзомепразола**) из расчета 1 мг/кг на 1 прием дважды в день в течение 8 недель. Дозы ИПН у детей не должны превышать следующие: #эзомепразол** 40 мг в день или #омепразол** 40 мг 2 раза в день [1,2,166, 167,168].*

Мета-анализ по сравнению режима приема ИПН (один раз в день или два раза в день) показал незначительное повышение эффективности лечения при разделении суточной дози-

ровки на 2 приема [62]. Продолжительность курса ИПН для индукции ремиссии – 8–12 недель [1].

ИПН индуцируют клиническую и гистологическую ремиссию у значительной доли взрослых и детей с ЭоЭ (50%–57%) [55,60,61,147,148].

После достижения ремиссии доза ИПН может быть снижена до минимальной эффективной дозы, решение о величине и длительности поддерживающей дозы принимается индивидуально для каждого конкретного пациента [1,3,21,55–65, 149, 150].

- **Рекомендовано** рассмотреть пероральную монотерапию #будесонидом** в стандартной дозе (для взрослых 2 - 4 мг в сутки, для детей при росте менее 150 см - 1 мг в сутки, при росте 150 см и более — 2 мг в сутки) на срок 8–12 недель для индукции ремиссии пациентам с ЭоЭ, не достигшим клинической и гистологической ремиссии на фоне приема ИПН [1,3,21,66-78,151–154, 166, 167].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 1).

В случае достижения клинической и гистологической ремиссии пациентам с ЭоЭ, получающим #будесонид**, **рекомендуется** продолжить прием #будесонида** в стандартной дозе (для взрослых 1-2 мг в сутки, для детей 1 мг в сутки) с целью поддержания ремиссии длительно (до 1 года и более) [1,3,21,66-78,104,105,137,151–154, 166, 167].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *Препаратами выбора в индукции и поддержании гистологической ремиссии являются топические глюкокортикоиды.*

*Для лечения больных ЭоЭ используется густая суспензия #будесонида** (смешать 1–2 мг #будесонида** с 5 мг сукралозы (или с сиропом агавы/кленовым сиропом)) [151,152]. Более эффективен прием #будесонида** на ночь уже в постели, так как в горизонтальном положении препарат длительно находится в пищеводе и обеспечивается максимальный контакт со слизистой оболочкой [167].*

В течение 30–60 минут после применения топических глюкокортикоидов важно воздержаться от приема пищи и жидкостей во избежание удаления лекарственного препарата со слизистой оболочки пищевода.

*Дозы топических глюкокортикоидов для детей необходимо подбирать исходя из антропометрических показателей: для индукции ремиссии при росте менее 150 см назначается 1 мг #будесонида** в сутки, при росте 150 см и более — 2 мг #будесонида** в сутки (в один или два приема). В случае, если на такой дозе не удается достичь гистологической ремиссии, допустимо увеличить дозу до #4 мг в сутки (для детей старше 11 лет, рост более 150 см) [1,151,152,153,154].*

*После достижения ремиссии, подтвержденной гистологически, через 8-12 недель, возможно применение поддерживающей терапии в дозе 0,5 мг 2 раза в сутки или 1 мг 2 раза в сутки [1,66-79,166,167,168] в течение 1 года и более с последующей эндоскопической и гистологической оценкой [1,137,167]. Для поддерживающей терапии у детей должна подбираться минимально эффективная доза #будесонида** в зависимости от роста, веса и выраженности побочных эффектов [155]. В дальнейшем с целью*

снижения риска побочных эффектов можно рассмотреть 2 опции: снижение дозы глюкокортикоидов или переход на прием ИПН [1,166,167,168].

В инструкциях к доступным на территории РФ формам для топической глюкокортикоидной терапии отсутствует указание о применении этих препаратов с целью лечения ЭоЭ. В связи с этим перед назначением топической глюкокортикоидной терапии необходимо проведение врачебной комиссии и обсуждение с пациентами и/или законными представителями соотношения пользы и потенциального вреда назначаемых препаратов.

- **Рекомендуется** рассмотреть проведение мониторинга уровня кортизола (исследование уровня общего и свободного кортизола в крови, уровня свободного кортизола в моче) детям, получающим высокие дозы топической глюкокортикоидной терапии в течение длительного времени, а также в случае одновременного использования интраназальных глюкокортикоидов (например, с целью лечения аллергического ринита) – для своевременной диагностики и терапии надпочечниковой недостаточности [1,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Назначение #будесонида** в дозе 0,5–1 мг в сутки в течение 8–43 недель не приводит к снижению уровня кортизола. До настоящего времени не было зафиксировано отрицательного влияния применения топических глюкокортикоидов на темп роста у детей [155]. Тем не менее, имеются данные, что длительная (более 6 месяцев) глюкокортикоидная терапия может приводить к снижению функции коры надпочечников у 10% детей [80] и субоптимальному уровню стимулированного кортизола [81].*

- Применение глюкокортикоидов (системных) для лечения ЭоЭ **не рекомендовано** вследствие риска развития побочных эффектов [1,21,66,156].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: *Доказано, что системные и топические глюкокортикоиды одинаково эффективны в достижении клинической и гистологической ремиссии ЭоЭ. Однако системные побочные эффекты, такие как повышение аппетита, увеличение массы тела, кушингоид развивались у 40 % больных, принимавших преднизолон**. В то время как топическая глюкокортикоидная терапия сопровождалась кандидозом пищевода лишь у 15% больных [66].*

- **Рекомендовано** рассмотреть дупилумаб** для лечения пациентов с ЭоЭ в возрасте от 1 года и старше массой тела от 5 кг и выше в дозировке для пациентов с массой тела от 5 до < 15 кг по 200 мг каждые 3 недели; для пациентов с массой тела от 15 до < 30 кг по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела от 30 до < 40 кг по 300 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 40 кг и более по 300 мг 1 раз в неделю) с целью индукции и поддержания ремиссии [1,107,159, 162,166,167,168,174].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Дупилумаб** представляет собой человеческие моноклональные антитела к субъединице альфа рецептора IL-4Rα – общей для IL-4 и 13 [97-102]. В 2023 г дупилумаб** зарегистрирован в РФ для лечения ЭоЭ. В клинических исследова-*

*ниях дупилумаб** показал высокую эффективность в достижении клинической и гистологической ремиссии (58-62%) у детей от 1 года и взрослых с ЭоЭ [107,108,159,174]. Доля пациентов с гистологической ремиссией, наблюдаемой через 24 недели, сохранялась до 52-й недели [107,108,159]. Дупилумаб** характеризовался благоприятным профилем безопасности. Терапия дупилумабом** не требует проведения дополнительных лабораторных или инструментальных обследований и рутинного мониторинга лабораторных показателей до и во время лечения [159].*

*С целью оценки эффективности лечения (индукции ремиссии) дупилумаб** назначают на 12 недель, после чего проводят повторную ЭГДС с биопсией пищевода с помощью эндоскопии с описанием эндоскопической и гистологической динамики [167, 168, 169].*

- В случае достижения клинической и гистологической ремиссии пациентам с ЭоЭ, получающим генно-инженерную биологическую терапию, **рекомендуется** продолжить лечение на постоянной основе (длительно), применявшимся для индукции ремиссии препаратом с целью поддержания ремиссии [1,159,166,167,168,174].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Не рекомендованы** ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), омализумаб**, меполизумаб**, реслизумаб**, бенрализумаб** для лечения ЭоЭ в связи с недостаточной эффективностью [1,21, 91–101,160,166,167].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств-5)

Комментарии: *Использование препаратов бенрализумаб**, омализумаб**, меполизумаб**, реслизумаб** не показало эффективности в лечении пциентов с эозинофильным эзофагитом в клинических исследованиях [91-96,157,158,161, 160].*

Бенрализумаб**, меполизумаб**, реслизумаб** не зарегистрированы в РФ и других странах для терапии пациентов с эозинофильным эзофагитом.

- **Не рекомендовано** применение азатиоприна** и меркаптопурина** для лечения ЭоЭ в связи с недостаточной эффективностью [1,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В литературе описано лишь 3 случая стероидо – резистентного течения ЭоЭ, при котором назначение азатиоприна** взрослым пациентам в дозе 2–2,5 мг и меркаптопурина** привело к индукции и поддержанию ремиссии. Однако после отмены терапии наступил рецидив [83].*

- **Не рекомендовано** применение антигистаминных средств системного действия, а также монтелукаста и кромоглициевой кислоты** для лечения ЭоЭ в связи с неэффективностью [1,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Антигистаминные средства системного действия, кромоглициевая*

*кислота**, монтелукаст оказались несостоятельны в купировании симптомов и влиянии на выраженность эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода у больных ЭоЭ [84-90].*

- Пациентам с ЭоЭ **рекомендовано** оценивать эффективность медикаментозной терапии и диетических режимов через 8–12 недель после начала лечения путем проведения ЭГДС с множественной биопсией пищевода с помощью эндоскопии на фоне продолжающегося приема препаратов и/или соблюдения диеты и далее регулярно 1 раз в год или при значительном изменении терапии [1,21, 166, 167, 168].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Степень активности воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода при ЭоЭ не коррелирует с выраженностью симптомов заболевания. Для оценки эффективности лечения и контроля за активностью воспалительного процесса необходимо гистологическое исследование биоптатов. Критерием эффективности лечения служит достижение гистологической ремиссии заболевания (менее 15 эозинофилов в поле зрения при увеличении х400).*

3.3. Эндоскопическое лечение

- Пациентам, у которых ЭоЭ осложнился развитием стриктур/стеноза просвета пищевода, приводящим к стойкой дисфагии и/или эпизодам вклинения пищевого комка в пищевод, **рекомендовано** проведение баллонной дилатации или бужирования пищевода эндоскопического для облегчения клинической симптоматики [1,21,166].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Эндоскопическая дилатация (баллонная дилатация стеноза пищевода) или бужирование пищевода показаны пациентам со стриктурами/стенозом просвета пищевода менее 13 мм после курса медикаментозной противовоспалительной терапии.*

Баллонная дилатация стеноза пищевода приводит к разрешению дисфагии у 75% (95% CI 58–93%) пациентов [82]. Эндоскопическая дилатация (баллонная дилатацию стеноза пищевода) или бужирование пищевода не оказывают влияния на иммуновоспалительный процесс в слизистой оболочке пищевода, данная процедура проводится с целью снижения выраженности клинических симптомов, вызванных необратимыми фибротическими изменениями стенки пищевода [167, 168].

3.4. Иное лечение

- Пациентам с ЭоЭ, не отвечающим на медикаментозную терапию и/или со значимыми проявлениями атопических заболеваний, **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога с целью уточнения сопутствующей патологии и оптимизации ее терапии [1, 166, 167].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *сопутствующие атопические заболевания нередко встречаются у пациентов с ЭоЭ, оптимизация их терапии может быть полезна.*

При выявлении атопических заболеваний проводится лечение согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

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

Методы реабилитации при ЭоЭ не разработаны.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Первичная профилактика ЭоЭ не разработана. Вторичная профилактика направлена на предотвращение развития осложнений, таких как стриктуры и стенозы.

Рекомендовано включать в программу профилактики своевременную диагностику заболевания, постоянную поддерживающую медикаментозную терапию и проведение ЭГДС с биопсией пищевода с помощью эндоскопии с периодичностью 1 раз в год [1,166,167,168].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

ЭоЭ не является противопоказанием для вакцинации.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Пациентам с ЭоЭ, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Ведением пациентов с ЭоЭ обычно занимается врач-гастроэнтеролог с участием других врачей (врач-аллерголог-иммунолог, врач-педиатр, врач-терапевт) при необходимости.

Чаще госпитализация осуществляется в педиатрическое (дети до 18 лет)/терапевтическое или гастроэнтерологическое (взрослые) отделения, при необходимости – в отделение хирургического профиля в зависимости от доминирующих симптомов заболевания.

Показания для плановой госпитализации: нарастание дисфагии, при необходимости – подбор терапии и ее коррекция; системная терапия (в том числе с применением генно-инженерной биологической терапии) в условиях дневного и круглосуточного стационаров (для взрослых и детей).

Показания для экстренной/неотложной госпитализации: острая обтурационная дисфагия (эпизод вклинения пищи в пищевод).

Показания к выписке из стационара: удовлетворительное общее состояние, уменьшение выраженности дисфагии.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Эозинофильный эзофагит был выделен в отдельную нозологию лишь около 30 лет назад, в связи с чем данные о частоте развития осложнений или спонтанных ремиссий, прогнозе заболевания, сроках поддерживающей терапии по сей день остаются скудными и противоречивыми.

В целом ЭоЭ характеризуется доброкачественным течением. В литературе нет данных о развитии рака пищевода на фоне ЭоЭ. Другой особенностью заболевания является крайне медленное его прогрессирование. Скорее всего, это связано с тем, что выраженность дисфагии у пациентов с ЭоЭ зависит в первую очередь от фибротического ремоделирования стенки пищевода, которое при ЭоЭ происходит в течение нескольких лет/десятилетий. Кроме того, больные постепенно адаптируются к возникающим симптомам, более тщательно пережевывают пищу, обильно запивают ее водой, избегают продуктов с твердой и грубой текстурой.

Благоприятное течение заболевания подтверждается также данными о том, что даже кратковременное медикаментозное лечение ЭоЭ приводит к многомесячной ремиссии заболевания. Дилатация стриктур пищевода обеспечивает купирование дисфагии на срок до 1 года даже при отсутствии противовоспалительной медикаментозной терапии.

Существующая модель прогрессирования ЭоЭ отражает постепенный переход от воспалительных изменений к фиброзу и стенозу пищевода с развитием дисфагии у большинства больных ЭоЭ (рисунок 9). В случае своевременного начала медикаментозной терапии и диетических ограничений на ранних стадиях заболевания возможно замедление прогрессирования фибротических изменений. Описаны случаи возникновения спонтанных ремиссий заболевания (без применения медикаментозной терапии или диет), однако они нехарактерны для ЭоЭ и являются скорее исключением. Имеющиеся на современном этапе данные не позволяют сформулировать однозначные рекомендации относительно длительности поддерживающей терапии при ЭоЭ.

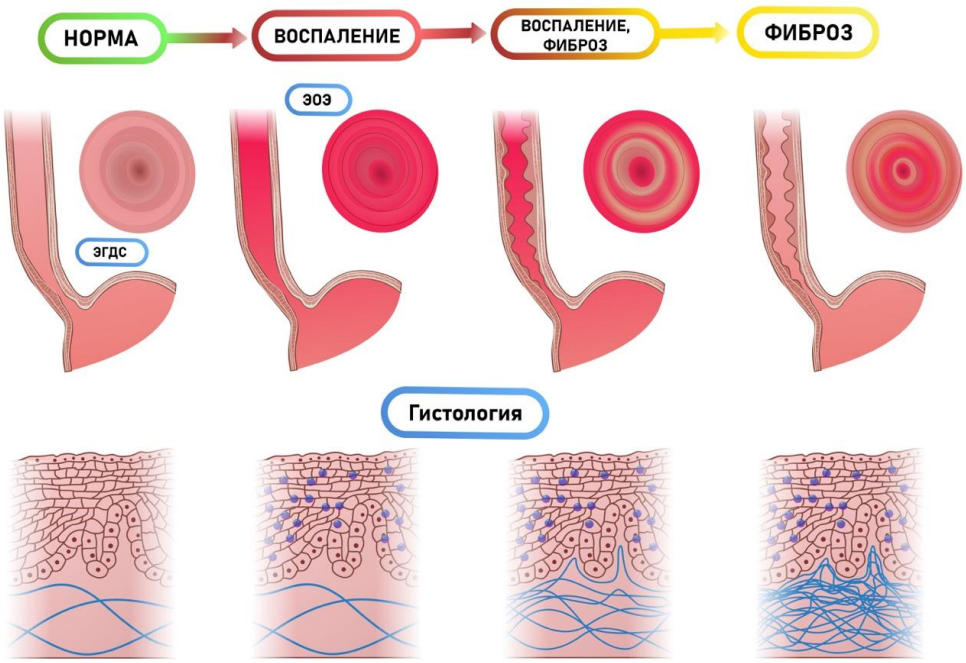


Рисунок 3. Естественное течение (при отсутствии лечения) ЭоЭ

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Проведена ЭГДС с биопсией пищевода с помощью эндоскопии, как минимум, из 2 отделов пищевода - дистального и среднего/проксимального (не менее 6 биоптатов) пациентам с подозрением на ЭоЭ.	(да/нет)
2	Назначена элиминационная диета и/или ИПН или топическая глюкокортикоидная терапия или дупилумаб**	(да/нет)
3	Проведена контрольная ЭГДС через 8–12 недель после назначения медикаментозной терапии или диеты с проведением множественной биопсии с помощью эндоскопии (не менее 6 биоптатов) для оценки эффективности лечения	(да/нет)
4	Проведена эндоскопическая дилатация (баллонная дилатацию стеноза пищевода) или бужирование пищевода эндоскопическое при повторяющихся эпизодах вклинения пищи в пищевод и/или тяжелой дисфагии, не купирующихся на фоне медикаментозной терапии и диеты	(да/нет)
6	Назначена постоянная поддерживающая медикаментозная терапия в минимально эффективной дозировке или эффективная диета	(да/нет)

7	Проведено эндоскопическое наблюдение (ЭГДС с биопсией пищевода с помощью эндоскопии) 1 раз в год (ежегодно) пациентам с диагностированным ЭоЭ	(да/нет)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, Morris D, Epstein J, Novelli MR, Hunter H, Cordell A, Hall S, Hayat JO, Kapur K, Moore AR, Read C, Sami SS, Turner PJ, Trudgill NJ. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. Gut. 2022 Aug;71(8):1459-1487 https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327326.

2. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Шептулин А.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. М., 2013. [Ivashkin V.T., Baranskaya E.K., Kaibysheva V.O., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu eozinofil'nogo ezofagita. M., 2013. (In Russ.)]

3. Эозинофильный эзофагит / В. О. Кайбышева, Л. М. Михалева, Е. Д. Федоров [и др.]. – Переработанное и дополненное издание. – Москва : Издательство «Медиа Сфера», 2024. – 180 с. – ISBN 978-5-89084-077-6. – EDN LYSCJD.

4. Диагностика и лечение эозинофильного эзофагита : Методические рекомендации / В. О. Кайбышева, О. М. Драпкина, И. В. Маев [и др.]. – Москва : ООО Силицея-Полиграф, 2024. – 58 с. – ISBN 978-5-605-25985-5. – DOI 10.15829/ROPNIZ-k7-2024. – EDN RMANOJ.

5. Кайбышева В.О., Михалева Л.М., Никонов Е.Л., Шаповальянц С.Г. Эпидемиология, этиология и патогенез эозинофильного эзофагита. Новейшие данные. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(2):5072.Kaibysheva VO, Mikhaleva LM, Nikonov EL, Shapoval'yants SG. Epidemiology, etiology and pathogenesis of eosinophilic esophagitis. The latest data. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2019;8(2):5072. (In Russ., In Engl.). https://doi.org/10.17116/dokgastro2019802150

6. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:3-15. https://doi.org/10.1111/apt.13441

7. van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, Bredenoord AJ. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. Neurogastroenterol Motil 2013;25:47-5. https://doi.org/10.1111/nmo.12009

8. Warners M, de Rooij WE, Van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, Bredenoord AJ. Large Increase in Incidence of Eosinophilc Esophagitis Over the Last 20 Years in the Netherlands: Results from a Nationwide Pathology Database. Gastroenterology 2017;152:862-863. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(17)32964-5

9. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. N Engl J Med 2004;351:940-1.

10. Hahn JW, Lee K, Shin JI, Cho SH, Turner S, Shin JU, Yeniova AÖ, Koyanagi A, Jacob L, Smith L, Fond G, Boyer L, Lee SW, Kwon R, Kim S, Shin YH, Rhee SY, Moon JS, Ko JS, Yon DK, Papadopoulos NG. Global Incidence and Prevalence of Eosinophilic Esophagitis, 1976-2022: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Dec;21(13):3270-3284.e77. doi: 10.1016/j.cgh.2023.06.005.

11. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM, Locke GR, Talley NJ. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1055-61. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.06.023

12. Syed AA, Andrews CN, Shaffer E, Urbanski SJ, Beck P, Storr M. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:950-8. https://doi.org/10.1111/apt.12053

13. Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, Shaheen NJ, Vyberg M, Sorensen HT, Pedersen L. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:662-70. https://doi.org/10.1111/apt.13129

14. Giriens B, Yan P, Safroneeva E, Zwahlen M, Reinhard A, Nydegger A, Vavricka S, Sempoux C, Straumann A, Schoepfer AM. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis in Canton of Vaud, Switzerland, 1993-2013: a population-based study. Allergy 2015;70:1633-9. https://doi.org/10.1111/all.12733

15. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? J Allergy Clin Immunol 2005;115:418-9. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.006

16. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology. 2018 https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.009.

17. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018 Jan;154(2):346-359. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.066

18. Lucendo AJ, Friginal-Ruiz AB, Rodriguez B. Boerhaave's syndrome as the primary manifestation of adult eosinophilic esophagitis. Two case reports and a review of the literature. Dis Esophagus 2011;24:E11-5. https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2010.01167.x

19. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, et al. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:598- 600. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.02.003

20. Jackson WE, Mehendiratta V, Palazzo J, et al. Boerhaave's syndrome as an initial presentation of eosinophilic esophagitis: a case series. Ann Gastroenterol 2013;26:166-169.

21. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehlke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J. 2017; 5(3): 335-358. https://doi.org/10.1177/2050640616689525

22. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Иванова Е.В., Федоров Е.Д. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдени. РЖГГК;2012: 1. 71–81. [Ivashkin V.T., Baranskaya E.K., Kaibysheva V.O., Ivanova E.V., Fedorov E.D. Eozinofil'nyi ezofagit: obzor literatury i opisanie sobstvennogo nablyudeniya // RZhGGK. 2012: 1. 71–81. (In Russ.)]

23. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1305–1313.

24. Remedios M, Campbell C, Jones DM, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. Gastrointest Endosc 2006;63:3–12.

25. Croese J, Fairley SK, Masson JW, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. Gastrointest Endosc 2003;58:516–522.

26. Kahn J, Bussmann C, Beglinger C, et al. Exercise-induced chest pain: an atypical manifestation of eosinophilic esophagitis. Am J Med 2015;128:196–199. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.08.007

27. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, et al. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. Gastrointest Endosc

2006;64:313–319.

28. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, et al. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol 2009;104:716–721.

29. Peery AF, Cao H, Dominik R, et al. Variable reliability of endoscopic findings with white-light and narrow-band imaging for patients with suspected eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:475–480. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.02.026

30. Dellon ES, Speck O, Woodward K. The patchy nature of esophageal eosinophilia in eosinophilic esophagitis: Insights from pathology samples from a clinical trial. Gastroenterology 2012;142(Suppl):Su-1129. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(12)61626-6

31. DeBrosse CW, Collins MH, Buckmeier Butz BK, et al. Identification, epidemiology, and chronicity of pediatric esophageal eosinophilia, 1982-1999. J Allergy Clin Immunol 2010;126:112–9.

32. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, et al. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:988–996. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.04.019

33. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut 2013;62:489-95. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301817

34. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1305-13; https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.08.030

35. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. Gastroenterology 2013;145:1230–2.

36. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of diagnostic delay and other risk factors on eosinophilic esophagitis phenotype and esophageal diameter. J Clin Gastroenterol 2016;50:134–40.

37. Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, et al. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. Am J Gastroenterol 2018;113:836–44.

38. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol 2013;108:759- 766. https://doi.org/10.1038/ajg.2012.468

39. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2014;146:1639–1648. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.006

40. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2002;109:363–368.

41. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. J Allergy Clin Immunol 2012;130:461–467. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.021

42. Kagalwalla AF, Shah A, Ritz S, et al. Cow's milk protein-induced eosinophilic esophagitis in a child with gluten-sensitive enteropathy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:386–388. https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000243430.32087.5c

43. Wolf WA, Jerath MR, Sperry SLW, et al. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1272–1279. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.034

44. Molina-Infante J, Martin-Noguerol E, Alvarado-Arenas M, et al. Selective elimination diet based on skin testing has suboptimal efficacy for adult eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1200–1202. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.027

45. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1097–1102.

46. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1570–1578. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.023

47. Kagalwalla AF, Shah A, Li BUK, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53:145–149. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821cf503

48. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1093–1099. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.023

49. Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, et al. Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. Aliment Pharmacol Ther 2016 ;44:223– 233. https://doi.org/10.1111/apt.13676

50. Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, et al. Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55:711–716. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318268da40

51. Kruszewski PG, Russo JM, Franciosi JP, et al. Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed fluticasone for pediatric eosinophilic esophagitis. Dis Esophagus 2016;29:377–384. https://doi.org/10.1111/dote.12339

52. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, Modolell I, Gonzalez-Cordero PL, Perez-Martinez I, Martin-Lorente JL, Guarner-Argente C, Masiques ML, Vila-Miravet V, Garcia-Puig R, Savarino E, Sanchez-Vegazo CT, Santander C, Lucendo AJ. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(4):1365-1372. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.038

53. Gonsalves N, Yang G-Y, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. Gastroenterology 2012;142:1451–1455. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.03.001

54. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. J Allergy Clin Immunol 2013;131:797–804. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.664

55. Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, et al. Randomized controlled trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole for esophageal eosinophilia. Am J Gastroenterol 2013;108:366–372. https://doi.org/10.1038/ajg.2012.443

56. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, et al. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. Dig Dis Sci 2010;55:1313–1319. https://doi.org/10.1007/s10620-009-0859-4

57. Cheng E, Zhang X, Huo X, Yu C, Zhang Q, Wang DH, Spechler SJ, Souza RF. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. Gut. 2013 Jun;62(6):824-32. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302250.

58. Ngo P, Furuta GT, Antonioli DA, et al. Eosinophils in the esophagus--peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. Am J Gastroenterol 2006;101:1666–1670.

59. Dranove JE, Horn DS, Davis MA, et al. Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia. J Pediatr 2009;154:96–100. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.07.042

60. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 110–117. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.09.019

61. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML, et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;62:704–710. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001019

62. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:13–22. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.041

63. Cheng E, Zhang X, Wilson KS, Wang DH, Park JY, Huo X, Yu C, Zhang Q, Spechler SJ, Souza RF. JAK-STAT6 Pathway Inhibitors Block Eotaxin-3 Secretion by Epithelial Cells and Fibroblasts from Esophageal Eosinophilia Patients: Promising Agents to Improve Inflammation and Prevent Fibrosis in EoE. PLoS One. 2016 Jun 16;11(6):e0157376. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157376.

64. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2014;147:1238–1254. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.055

65. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, et al. Long-term loss of response in proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia is uncommon and influenced by CYP2C19 genotype and rhinoconjunctivitis. Am J Gastroenterol 2015;110:1567–1575. https://doi.org/10.1038/ajg.2015.314

66. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:165–173.

67. Alexander JA, Jung KW, Arora AS, et al. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:742–749. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.03.018

68. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:66–76. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.05.021

69. Dohil R, Newbury R, Fox L, et al. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2010;139:418–429. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.001

70. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2006;131:1381–1391.

71. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2012;143:321–324. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.049

72. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, et al. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2014;147:324–333. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.019

73. Miehlke S, Hruz P, Vieth M, et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. Gut 2016;65:390–399. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308815

74. Tan N Di, Xiao YL, Chen MH. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. J Dig Dis 2015;16:431–442. https://doi.org/10.1111/1751-2980.12265

75. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, et al. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:797–806. https://doi.org/10.1111/apt.13147

76. Murali AR, Gupta A, Attar BM, et al. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo controlled randomized clinical trials. J Gastroenterol Hepatol 2015; 31:1111-1119. https://doi.org/10.1111/jgh.13281

77. Chuang M-YA, Chinnaratha MA, Hancock DG, et al. Topical steroid therapy for the treatment of eosinophilic esophagitis (EoE): a systematic review and meta- analysis. Clin Transl Gastroenterol 2015;6:e82. https://doi.org/10.1038/ctg.2015.9

78. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:400–409. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.01.017

79. Philla KQ, Min SB, Hefner JN, et al. Swallowed glucocorticoid therapy for eosinophilic esophagitis in children does not suppress adrenal function. J Pediatr Endocrinol Metab 2015;28:1101–1106. https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0260

80. Golekoh MC, Hornung LN, Mukkada VA, et al. Adrenal insufficiency after chronic swallowed glucocorticoid therapy for eosinophilic esophagitis. J Pediatr 2016;170:240–245. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.026

81. Harel S, Hursh BE, Chan ES, et al. Adrenal suppression in children treated with oral viscous budesonide for eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:190–193. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000848

82. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:713–720. https://doi.org/10.1111/apt.12438

83. Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, et al. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007;19:865–869.

84. Abonia JP, Blanchard C, Butz BB, et al. Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2010;126:140–149. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.009

85. Arias A, Lucendo AJ, Martinez-Fernandez P, et al. Dietary treatment modulates mast cell phenotype, density, and activity in adult eosinophilic oesophagitis. Clin Exp Allergy 2016;46:78–91. https://doi.org/10.1111/cea.12504

86. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: A 10-year experience in 381 children. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:1198–1206.

87. Attwood SEA, Lewis CJ, Bronder CS, et al. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. Gut 2003;52:181–185.

88. Stumphy J, Al-Zubeidi D, Guerin L, Mitros F, Rahhal R. Observations on use of montelukast in pediatric eosinophilic esophagitis: insights for the future. Dis Esophagus. Australia; 2011;24(4):229–34. https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2010.01134.x

89. Alexander JA, Ravi K, Enders FT, Geno DM, Kryzer LA, Mara KC, Smyrk TC, Katzka DA. Montelukast Does not Maintain Symptom Remission After Topical Steroid Therapy for Eosinophilic Esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(2):214-221.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.09.013

90. Lucendo AJ, De Rezende LC, Jimenez-Contreras S, et al. Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. Dig Dis Sci 2011;56:3551–3558. https://doi.org/10.1007/s10620-011-1775-y

91. Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon H-U. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a Th2-type allergic inflammatory response. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108(6): 954–61

92. O'Byrne PM, Inman MD, Parameswaran K. The trials and tribulations of IL-5, eosinophils, and allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108(4):503–8.

93. Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. Gastroenterology. 2003; 125(5):1419–27.

94. Straumann A, Conus S, Grzonka P, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo- controlled, double-blind trial. Gut 2010;59:21–30. https://doi.org/10.1136/gut.2009.178558

95. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2011;141:1593–1604. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.044

96. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2012;129:456–463. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.044

97. Zuo L, Fulkerson PC, Finkelman FD, Mingler M, Fischetti CA, et al. IL-13 induces esophageal remodeling and gene expression by an eosinophil-independent, IL-13Rα2-inhibited pathway. J Immunol. 2010; 185(1):660–69. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000471

98. Doran E, Cai F, Holweg CTJ, Wong K, Brumm J, Arron JR. Interleukin-13 in Asthma and Other Eosinophilic Disorders. Front Med (Lausanne). 2017 Sep 19;4:139. https://doi.org/110.3389/fmed.2017.00139

99. Davis BP, Stucke EM, Khorki ME, et al. Eosinophilic esophagitis-linked calpain 14 is an IL-13- induced protease that mediates esophageal epithelial barrier impairment. JCI Insight 2016;1:86355. https://doi.org/10.1172/jci.insight.86355

100. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2015;135:500-7. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.049.

101. Blanchard C, Mishra A, Saito-Akei H, Monk P, Anderson I, Rothenberg ME. Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and oesophageal inflammation by anti-human-interleukin-13 antibody (CAT-354). Clin Exp Allergy. 2005; 35(8):1096–103.

102. Spergel BL, Ruffner MA, Godwin BC et al. Improvement in eosinophilic esophagitis when using dupilumab for other indications or compassionate use. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022 May;128(5):589-593. doi: 10.1016/j.anai.2022.01.019. Epub 2022 Jan 25. PMID: 3508581

103. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Guagnozzi D, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoEconnect registry. Aliment Pharmacol Ther 2020;52:798–807.

104. Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, et al. Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial. Gastroenterology 2019;157:74–86.

105. Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, et al. Budesonide Orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2020;159:1672–85.

106. Валитова Э.Р., Эмбутниекс Ю.В., Березина О.И., Бордин Д.С., Хомерики С.Г., Казакова С.С. Эозинофильный эзофагит. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(10):115-119.

107. Study to Determine the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Eosinophilic Esophagitis (EoE). Электронный ресурс: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633617.

108. Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients with Active Eosinophilic Esophagitis (EoE) (EoE KIDS). Электронный ресурс: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04394351

109. Dellon ES, Khoury P, Muir AB, Liacouras CA, Safroneeva E, Atkins D, Collins MH, Gonsalves N, Falk GW, Spergel JM, Hirano I, Chehade M, Schoepfer AM, Menard-Katcher C, Katzka DA, Bonis PA, Bredenoord AJ, Geng B, Jensen ET, Pesek RD, Feuerstadt P, Gupta SK, Lucendo AJ, Genta RM, Hiremath G, McGowan EC, Moawad FJ, Peterson KA, Rothenberg ME, Straumann A, Furuta GT, Aceves SS. A Clinical Severity Index for Eosinophilic Esophagitis: Development, Consensus, and Future Directions. Gastroenterology. 2022 Jul;163(1):59-76. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.025. Epub 2022 May 20. PMID: 35606197; PMCID: PMC9233087.

110. Gomez Torrijos E, Gonzalez-Mendiola R, Alvarado M, Avila R, Prieto-Garcia

A, Valbuena T, Borja J, Infante S, Lopez MP, Marchan E, Prieto P, Moro M, Rosado A, Saiz V, Somoza ML, Uriel O, Vazquez A, Mur P, Poza-Guedes P, Bartra J. Eosinophilic Esophagitis: Review and Update. Front Med (Lausanne). 2018 Oct 9;5:247. doi: 10.3389/fmed.2018.00247.

111. Barni S, Arasi S, Mastrorilli C, Pecoraro L, Giovannini M, Mori F, Liotti L, Saretta F, Castagnoli R, Caminiti L, Cianferoni A, Novembre E. Pediatric eosinophilic esophagitis: a review for the clinician. Ital J Pediatr. 2021 Nov 22;47(1):230. doi: 10.1186/s13052-021-01178-2

112. Young E., Philpott H. Pathophysiology of Dysphagia in Eosinophilic Esophagitis: Causes, Consequences, and Management. Dig Dis Sci. 2022; 67(4): 1101–1115

113. Shoda T, Wen T, Aceves SS, Abonia JP, Atkins D, Bonis PA, Caldwell JM, Capocelli KE, Carpenter CL, Collins MH, Dellon ES, Eby MD, Gonsalves N, Gupta SK, Falk GW, Hirano I, Menard-Katcher P, Kuhl JT, Krischer JP, Leung J, Mukkada VA, Spergel JM, Trimarchi MP, Yang GY, Zimmermann N, Furuta GT, Rothenberg ME; Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers (CEGIR). Eosinophilic oesophagitis endotype classification by molecular, clinical, and histopathological analyses: a cross-sectional study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Jul;3(7):477-488. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30096-7.

114. Keely S, Talley NJ. Endophenotyping eosinophilic oesophagitis: a new era for management? Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Jul;3(7):449-450. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30134-1.

115. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. Allergy. 2012 Apr. 67(4):477-90

116. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). The American journal of gastroenterology. 2013

117. Hirano I. Role of advanced diagnostics for eosinophilic esophagitis. Dig Dis. 2014;32(1-2):78-83.

118. Warners MJ, Hindryckx P, Levesque BG, Parker CE, Shackelton LM, Khanna R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Feagan BG, Bredenoord AJ, Jairath V. Systematic Review: Disease Activity Indices in Eosinophilic Esophagitis. Am J Gastroenterol. 2017 Nov;112(11):1658-1669].

119. Gentile N, Katzka D, Ravi K, et al. Esophageal narrowing is common and

frequently under-appreciated at endoscopy in patients with esophageal eosinophilia. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 40:1333–1340.

120. Nelson MJ, Miller FH, Moy N, et al. Comparison of endoscopy and radiographic imaging for detection of esophageal inflammation and remodeling in adults with eosinophilic esophagitis. Gastrointest Endosc. 2018; 87:962–968.

121. Hassan M, Aceves S, Dohil R, et al. Esophageal compliance quantifies epithelial remodeling in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019; 68:559–565.

122. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. Dis Esophagus. 2017; 30:1–8.

123. Muir A, Falk GW. Eosinophilic Esophagitis: A Review. JAMA. 2021 Oct 5;326(13):1310-1318. doi: 10.1001/jama.2021.14920

124. Campora M, Mastracci L, Carlin L, Unti E, Parente P, Fassan M, Ferro J, Errico ME, Donofrio V, Grillo F. Pathologist's approach to paediatric and neonatal eosinophilic gastrointestinal disorders. Pathologica. 2022 Feb;114(1):79-88

125. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, Pentiuk S, Putnam PE, Abonia JP, Mukkada VA, Franciosi JP, Rothenberg ME. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. Dis Esophagus. 2017 Feb 1;30(3):1-8. doi: 10.1111/dote.12470. PMID: 26857345; PMCID: PMC5373936.

126. Zand Irani M, Talley NJ, Ronkainen J, Aro P, Andreasson A, Agreus L, Vieth M, Jones MP, Walker MM. Neutrophils, eosinophils, and intraepithelial lymphocytes in the squamous esophagus in subjects with and without gastroesophageal reflux symptoms. Hum Pathol. 2021 Sep;115:112-122.

127. Gentile N, Katzka D, Ravi K, Trenkner S, Enders F, Killian J, Kryzer L, Talley NJ, Alexander J. Oesophageal narrowing is common and frequently under-appreciated at endoscopy in patients with oesophageal eosinophilia. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Dec;40(11-12):1333-40. doi: 10.1111/apt.12977.

128. Binkovitz LA, Lorenz EA, Di Lorenzo C, Kahwash S. Pediatric eosinophilic esophagitis: radiologic findings with pathologic correlation. Pediatr Radiol. 2010 May;40(5):714-9. doi: 10.1007/s00247-009-1484-2.

129. Gonzalez Ayerbe JI, Hauser B, Salvatore S, Vandenplas Y. Diagnosis and

Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Infants and Children: from Guidelines to Clinical Practice. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019 Mar;22(2):107-121

130. Iwakiri K, Fujiwara Y, Manabe N, Ihara E, Kuribayashi S, Akiyama J, Kondo T, Yamashita H, Ishimura N, Kitasako Y, Iijima K, Koike T, Omura N, Nomura T, Kawamura O, Ohara S, Ozawa S, Kinoshita Y, Mochida S, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. J Gastroenterol. 2022 Apr;57(4):267-285].

131. Sodikoff J, Hirano I. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia does not preclude food-responsive eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin immunol 2016;137:631-633

132. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, et al. Dual response to dietary/topical steroid and proton pump inhibitor therapy in adult patients with eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2016; 137:931-934

133. J.M. Spergel Allergy testing in eosinophilic esophagitis. UpToDate. December 2022

134. Cotton CC, Erim D, Eluri S, et al. Cost utility analysis of topical steroids compared with dietary elimination for treatment of eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15:841–9

135. Kagalwalla A, Amsden K, Makhija MM, et al. A multicenter study assessing the clinical, endoscopic and histologic response to four food elimination diet for the treatment of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2015;148(Suppl 1):S-30].

136. Hirano, E. S. Chan, M. Rank et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology 2020; 158: 1776-1786

137. Khokhar D., Marella S., Idelman G., Chang J.W., Chehade M., Hogan S.P. Eosinophilic esophagitis: Immune mechanisms and therapeutic targets. Clin Exp Allergy. 2022; 52(10): 1142–1156.

138. Blanchard C, Stucke EM, Rodriguez-Jimenez B, et al. A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(1):208-217

139. Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, et al. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. J Immunol. 2010;184(7):4033-4041.

140. Visaggi P, Ghisa M, Marabotto E, Venturini A, Stefani Donati D, Bellini M, Savarino V, de Bortoli N, Savarino E. Esophageal dysmotility in patients with eosinophilic esophagitis: pathogenesis, assessment tools, manometric characteristics, and clinical implications. Esophagus. 2023 Jan;20(1):29-38.

141. Warners MJ, Vlieg-Boerstra BJ, Verheij J, van Rhijn BD, Van Ampting MT, Harthoorn LF, de Jonge WJ, Smout AJ, Bredenoord AJ. Elemental diet decreases inflammation and improves symptoms in adult eosinophilic oesophagitis patients. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Mar;45(6):777-787. doi: 10.1111/apt.13953. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28112427; PMCID: PMC5324627

142. Peterson KA, Boynton KK. Which patients with eosinophilic esophagitis (EoE) should receive elemental diets versus other therapies? Curr Gastroenterol Rep 2014;16:364.

143. Groetch M, Venter C, Skypala I, et al. Dietary therapy and nutrition management of eosinophilic esophagitis: a work group report of the American Academy of allergy, asthma, and immunology. J Allergy Clin Immunol 2017;5:312–24

144. Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, et al. Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis. Clin Exp Allergy 2019;49:269-284

145. Sova C, Feuling MB, Baumler M, et al. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. Nutr Clin Pract 2013;28:669–75.

146. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis: chances and limitations in the clinical practice. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Oct;14(10):941-952. doi: 10.1080/17474124.2020

147. Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, et al. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 1312–1319.

148. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1854–1860

149. Franciosi JP, Mougey EB, Dellon ES, Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Venkatesh RD, Gupta SK. Proton Pump Inhibitor Therapy for Eosinophilic Esophagitis: History, Mechanisms, Efficacy, and Future Directions. J Asthma Allergy. 2022 Feb 26;15:281-302. doi: 10.2147/JAA.S274524. PMID: 35250281; PMCID: PMC8892718

150. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, et al. Long-term treatment with proton pump inhibitors is effective in children with eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;67:210–6

151. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. Am J Gastroenterol. 2007 Oct;102(10):2271-9; quiz 2280. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01379.x. Epub 2007 Jun 20. PMID: 17581266

152. Bonis P.A.L., Gupta S.K. Treatment of eosinophilic esophagitis (EoE). UpToDate November 21, 2022

153. Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, Hamdani M, Gupta SK, Hirano I; MP-101-06 Investigators. Budesonide Oral Suspension Improves Symptomatic, Endoscopic, and Histologic Parameters Compared With Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2017 Mar;152(4):776-786.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.11.021.

154. Hirano I, Collins MH, Katzka DA, Mukkada VA, Falk GW, Morey R, Desai NK, Lan L, Williams J, Dellon ES; ORBIT1/SHP621-301 Investigators. Budesonide Oral Suspension Improves Out-comes in Patients With Eosinophilic Esophagitis: Results from a Phase 3 Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Mar;20(3):525-534.e10. doi: 10.1016/j.cgh.2021.04.022. Epub 2021 Apr 19. Erratum in: Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Oct;20(10):2418. PMID: 33887475

155. Andreae DA, Hanna MG, Magid MS, et al. Swallowed fluticasone propionate is an effective long-term maintenance therapy for children with eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol 2016;111:1187–1197

156. Tomizawa Y, Melek J, Komaki Y, Kavitt RT, Sakuraba A. Efficacy of Pharmacologic Therapy for Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Clin Gastroenterol. 2018 Aug;52(7):596-606. doi: 10.1097/MCG.0000000000000878. PMID: 28787360.

157. Dellon ES, Spergel JM. Biologics in eosinophilic gastrointestinal diseases. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023 Jan;130(1):21-27. doi: 10.1016/j.anai.2022.06.015. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35738437; PMCID: PMC10191215.

158. Tamarit-Sebastian S, Ferrer-Soler FM, Lucendo AJ. Current options and investigational drugs for the treatment of eosinophilic esophagitis. Expert Opin Investig Drugs. 2022 Feb;31(2):193-210. doi: 10.1080/13543784.2022.2033207. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35072575.

159. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord

AJ, Lucendo AJ, Spergel JM, Aceves S, Sun X, Kosloski MP, Kamal MA, Hamilton JD, Beazley B, McCann E, Patel K, Mannent LP, Laws E, Akinlade B, Amin N, Lim WK, Wipperman MF, Ruddy M, Patel N, Weinreich DR, Yancopoulos GD, Shumel B, Maloney J, Giannelou A, Shabbir A. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. N Engl J Med. 2022 Dec 22;387(25):2317-2330

160. Marc E. Rothenberg, Evan S. Dellon, Margaret H. Collins, Albert J. Bredenoord, Ikuo Hirano, Kathryn A. Peterson, Laura Brooks, Harald Fjallbrant, Hanna K. Grindebacke, Calvin N. Ho, Matthew Keith, Christopher McCrae, Wendy White, Catherine Datto. EFFICACY AND SAFETY OF BENRALIZUMAB IN ADULTS AND ADOLESCENTS WITH EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS: RESULTS FROM THE 24-WEEK DOUBLE-BLIND PERIOD OF THE PHASE 3 MESSINA TRIAL. DDW 2023 Poster.

161. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04543409: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo Controlled Study to Investigate the Use of Benralizumab for Eosinophilic Esophagitis. NCT04543409,A Study of Benralizumab in Patients With Eosinophilic Esophagitis,https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04543409,Eosinophilic Esophagitis,BIOLOGICAL: Benralizumab|BIOLOGICAL: Matching placebo,AstraZeneca

162. Hudgens S, Evans C, Phillips E, Hill M. Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension. J Patient Rep Outcomes. 2017;1(1):3. doi: 10.1186/s41687-017-0006-5. Epub 2017 Sep 12. PMID: 29757322; PMCID: PMC5934937.

163. Taft TH, Kern E, Kwiatek MA, Hirano I, Gonsalves N, Keefer L. The adult eosinophilic oesophagitis quality of life questionnaire: a new measure of health-related quality of life. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Oct;34(7):790-8.

164. Ma, C.; Bredenoord, A.J.; Dellon, E.S.; Alexander, J.A.; Biedermann, L.; Hogan, M.; Guizzetti, L.; Zou, G.; Katzka, D.A.; Chehade, M.; et al. Reliability and Responsiveness of Endoscopic Disease Activity Assessment in Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest. Endosc.* 2022, *95*, 1126–1137.e2.

165. Thel HL, Anderson C, Xue AZ, Jensen ET, Dellon ES. Prevalence and Costs of Eosinophilic Esophagitis in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025 Feb;23(2):272-280.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2024.09.031.

166. Dellon ES, Muir AB, Katzka DA, Shah SC, Sauer BG, Aceves SS, Furuta GT, Gonsalves N, Hirano I. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. Am J Gastroenterol. 2025 Jan 1;120(1):31-59. doi: 10.14309/ajg.0000000000003194. Epub 2025 Jan 2. PMID: 39745304.

167. Amil-Dias J, Oliva S, Papadopoulou A, Thomson M, Gutiérrez-Junquera C, Kalach N, Orel R, Auth MK, Nijenhuis-Hendriks D, Strisciuglio C, Bauraind O, Chong S, Ortega GD, Férnandez SF, Furman M, Garcia-Puig R, Gottrand F, Homan M,

Huysentruyt K, Kostovski A, Otte S, Rea F, Roma E, Romano C, Tzivinikos C, Urbonas V, Velde SV, Zangen T, Zevit N. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: An update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024 Aug;79(2):394-437. doi: 10.1002/jpn3.12188. Epub 2024 Jun 24. PMID: 38923067.

168. Oliva S, Arrigo S, Bramuzzo M, Cisarò F, Dabizzi E, Di Nardo G, Gandullia P, Martinelli M, Mennini M, Monica F, Norsa L, Rea F, Renzo S, Romano C, Salvatore S, Savarino EV, Strisciuglio C, Tambucci R, Calabrese C, De Angelis P; Italian Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (SIGENP), The Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO), The Italian Society of Gastroenterology (SIGE), and The Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED). Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: a clinical practice guideline. Ital J Pediatr. 2025 Jul 23;51(1):242. doi: 10.1186/s13052-025-02056-x. PMID: 40702503; PMCID: PMC12288368.

169. Mayerhofer C., Kavallar A.M., Aldrian D., Lindner A.K., Müller T., Vogel G.F. Efficacy of Elimination Diets in Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(9):2197-2210.e3. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.01.019

170. Cotton C.C., Eluri S., Wolf W.A., Dellon E.S. Six-Food Elimination Diet and Topical Steroids are Effective for Eosinophilic Esophagitis: A Meta-Regression. Dig Dis Sci. 2017;62(9):2408-2420. https://doi.org/10.1007/s10620-017-4642-7

171. Arias Á., Tejera-Muñoz A., Gutiérrez-Ramírez L., Molina-Infante J., Lucendo A.J. Efficacy of Dietary Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2024; 16(14):2231. https://doi.org/10.3390/nu16142231

172. Кайбышева, В. О. Лечение эозинофильного эзофагита: обзор литературы и описание собственных клинических наблюдений / В. О. Кайбышева, Е. Д. Федоров, С. Г. Шаповальянц // Российский аллергологический журнал. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 23-43. – DOI 10.36691/RJA17001. – EDN KGCPXZ.

173. Wechsler J.B., Schwartz S., Arva N.C., Kim K.A., Chen L., Makhija M., et al. A Single-Food Milk Elimination Diet Is Effective for Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Aug;20(8):1748-1756.e11. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.049

174. Chehade M. et al. Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age. N Engl J Med. 2024 Jun 27;390(24):2239-2251. doi: 10.1056/NEJMoa2312282. PMID: 38924731

175. Kerlin P, Jones D, Remedios M, Campbell C. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. J Clin Gastroenterol. 2007;41:356-361.

176. Byrne KR, Panagiotakis PH, Hilden K, Thomas KL, Peterson KA, Fang JC. Retrospective Analysis of Esophageal Food Impaction: Differences in Etiology by Age and Gender. Dig Dis Sci. 2007.

177. Kirchner GI, Zuber-Jerger I, Endlicher E, Gelbmann C, Ott C, Ruemmele P, Scholmerich J, Klebl F. Causes of bolus impaction in the esophagus. Surg Endosc. 2011;25:3170-3174. https://doi.org/10.1007/s00464-011-1681-6

178. Sperry SL, Crockett SD, Miller CB, Shaheen NJ, Dellon ES. Esophageal foreign-body impactions: epidemiology, time trends, and the impact of the increasing prevalence of eosinophilic esophagitis. Gastrointest Endosc. 2011;74:985-991. https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.06.029
179. Hurtado CW, Furuta GT, Kramer RE. Etiology of esophageal food impactions in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;52:43-46. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181e67072
180. Diniz LO, Towbin AJ. Causes of Esophageal Food Bolus Impaction in the Pediatric Population. Dig Dis Sci. 2011. https://doi.org/10.1007/s10620-011-1911-8 65. Mahesh VN, Holloway RH, Nguyen NQ. Changing epidemiology of food bolus impaction: is eosinophilic esophagitis to blame? J Gastroenterol Hepatol. 2013;28:963-966. https://doi.org/10.1111/jgh.12135
181. Heerasing N, Lee SY, Alexander S, Dowling D. Prevalence of eosinophilic oesophagitis in adults presenting with oesophageal food bolus obstruction. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2015;6:244-247.https://doi.org/10.4292%2Fwjgpt.v6.i4.244
182. Philpott H, Nandurkar S, Thien F, Bloom S, Lin E, Goldberg R, Boyapati R, Finch A, Royce SG, Gibson PR. Seasonal Recurrence of Food Bolus Obstruction in Eosinophilic Esophagitis. Intern Med J. 2015;45:939-943. https://doi.org/10.1111/imj.12790
183. Hiremath GS, Hameed F, Pacheco A, Olive A, Davis CM, Shulman RJ. Esophageal Food impaction and eosinophilic esophagitis: a retrospective study, systematic review, and metaanalysis. Dig Dis Sci. 2015;60:3181-3193. https://doi.org/10.1007/s10620-015-3723-8
184. Gretarsdottir HM, Jonasson JG, Bjornsson ES. Etiology and management of esophageal food impaction: a population based study. Scand J Gastroenterol. 2015;50:513-518. https://doi.org/10.3109/00365521.2014.983159 70. Truskaite K, Dlugosz A. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis and Lymphocytic Esophagitis in Adults with Esophageal Food Bolus Impaction. Gastroenterol Res Pract. 2016. https://doi.org/10.1155/2016/9303858
185. Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, Rothenberg ME, Dellon ES. Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(1):214 - 222
186. Dhaliwal J, Tobias V, Sugo E, et al. Eosinophilic esophagitis in children with esophageal atresia. Dis Esophagus. 2014;27(4):340 - 347
187. Franciosi JP, Hommel KA, Greenberg AB, et al. Development of the pediatric quality of life inventory eosinophilic esophagitis module items: qualitative methods. BMC Gastroenterol.2012;12(12):135
188. Cotton CC, Woosley JT, Moist SE, et al. Determination of a treatment response threshold for the eosinophilic esophagitis endoscopic reference score. Endoscopy. 2022;54(7):635 - 643

ПРИЛОЖЕНИЕ А1. СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО РАЗРАБОТКЕ И ПЕРЕСМОТРУ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Драпкина О.М., академик РАН, профессор, д.м.н.; директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, член президиума ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области образования, член Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по Социальной политике Федерального Собрания Российской Федерации, заместитель председателя Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Общественной палаты Российской Федерации.

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н.; заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист гастроэнтеролог МЗ РФ; президент Российского общества по изучению печени (РОПИП).

Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н.; заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, первый проректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Российский университет медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Российский университет медицины. Минздрава России, быв. МГМСУ им. А.И. Евдокимова), г. Москва.

Намазова-Баранова Л.С., академик РАН, профессор, д.м.н., 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.

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н.; 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.

Хаитов М.Р., академик РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России; зав. каф. иммунологии МБФ, ФГАОУ ВО РНИМУ, им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация.

Михалева Л.М., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель по патологической анатомии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского", Москва, Россия.

Кайбышева В.О., к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), доцент кафедры гастроэнтерологии ФГУП "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ ГКБ №31 им академика Г. М. Савельевой ДЗ г Москвы.

Вишнева Е.А., д.м.н., профессор РАН, заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России, Москва.

Федоров Е.Д., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова (Пироговский Университет); ГБУЗ ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗ г. Москвы.

Трухманов А.С., д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Лапина Т.Л., к.м.н, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Маслёнкина К.С., к.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского", Москва, Россия.

Алексеева А.А., к.м.н., заведующая многопрофильным педиатрическим дневным стационаром, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, Москва.

Балыкова Л.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Медицинского института, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва», член Союза педиатров России, Саранск.

Бордин Д.С., д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ имени А.С. Логинова, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва.

Будкина Т.Н., к.м.н., старший научный сотрудник, врач-эндоскопист отделения эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Булгакова В.А., д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) , заведующая отделом научно-информационного развития детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, Москва.

Вахлова И.В., д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, член Союза педиатров России, Екатеринбург.

Валитова Э.Р., к.м.н., заведующая лабораторией функциональной диагностики заболеваний пищевода и желудка ЦНИИ гастроэнтерологии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, г. Москва.

Вязанкина С.С., младший научный сотрудник, врач-аллерголог-иммунолог Лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Горбачев Е.В., к.м.н., врач-эндоскопист ГБУЗ ГКБ №31 им академика Г. М. Савельевой ДЗ г Москвы, ассистент кафедры госпитальной хирургии №2 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Иванова Е.В., д.м.н., главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет) Минздрава России, Руководитель центра экспертной эндоскопии и гастроэнтерологии клиники Медэксперт Плюс.

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе, главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Москва.

Кайтукова Е.В., к.м.н., заместитель руководителя по медицинской деятельности, руководитель консультативно-диагностического центра для детей, старший научный сотрудник детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России, Москва.

Кирюхин А.П., к.м.н., врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Ковтун О.П., д.м.н., профессор, академик РАН, главный педиатр Уральского федерального округа, ректор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, вице-президент Союза педиатров России, Екатеринбург.

Комарова Е.В., д.м.н., заместитель руководителя по экспертизе инновационных методов лечения и реабилитации, врач-гастроэнтеролог, гл.н.с. отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России

Корниенко Е.А., д.м.н., профессор, профессор кафедры детских болезней им.профессора И.М.Воронцова Факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, главный внештатный специалист по детской гастроэнтерологии и эндоскопии Санкт-Петербурга, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов Санкт-Петербурга "Дириал", Санкт-Петербург.

Куваев Р.О., к.м.н., врач-эндоскопист, гастроэнтеролог эндоскопического отделения ГБУЗ Ярославской области "Клиническая онкологическая больница".

Куличенко Т.В., д.м.н., профессор, руководитель НМИЦ по педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России, Москва.

Курбачева О.М., д.м.н., профессор, заведующая отделением № 85 бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), Москва.

Левина Ю.Г., д.м.н., заведующая отделом клинической аллергологии и иммунологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад.Б.В.Петровского» , профессор кафедры факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),, член Союза педиатров России, Москва.

Лохматов М.М., д.м.н., профессор кафедры детской хирургии и урологии - уроандрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий отделением эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Макарова С.Г., д.м.н., профессор, заместитель директора ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по научной работе, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья Института подготовки медицинских кадров ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», главный внештатный специалист Минздрава России по медицинской помощи в образовательных организациях в ЦФО, г. Москва.

Ненашева Н.М., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ Российской Федерации, г. Москва.

Никонов Е.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

Новик Г.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине в Северо-Западном федеральном округе, член Союза педиатров России, Санкт-Петербург.

Павлов П.В., к.м.н., заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Параскевова А.В., к.м.н., врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Пирогов С.С., д.м.н, заведующий отделом эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена, филиала ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ, член экспертного совета МЗ РФ по специальности "Гастроэнтерология".

Привалова Т.Е., к.м.н., заведующая учебной частью, доцент кафедры факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России, Москва.

Приворотский В.Ф., д.м.н., профессор кафедры детских болезней им. профессора И.М.Воронцова Факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург.

Румянцева Д.Е., к.м.н., врач отделения гастроэнтерологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Селимзянова Л.Р., к.м.н., ведущий научный сотрудник детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член Союза педиатров России, Москва.

Смолкин Ю.С., д.м.н., профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии ГОУ ИПК ФМБА России. Президент Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России.

Сторонова О.А., к.м.н., врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Сурков А.Н., д.м.н., заведующий отделением гастроэнтерологии для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), врач-гастроэнтеролог, член Союза педиатров России.

Тертычный А.С., д.м.н., профессор, Институт клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Ткаченко М.А., к.м.н., член Союза педиатров России.

Устинова Н.В., д.м.н., заведующая отделом социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ», врач-психиатр, организатор здравоохранения, член Союза педиатров России, Москва.

Фомина Д.С., д.м.н., заведующая Центром аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», доцент

кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член Союза педиатров России, Москва.

Хавкин А.И. д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии им. А.В. Мазурина Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области; профессор кафедры педиатрии болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета, председатель Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов России, член Союза педиатров России.

Хакимова Р.Ф., д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет».

Шаповальянц С.Г., д.м.н., профессор, заведующий научно-образовательным центром «Абдоминальная хирургия и эндоскопия" и кафедрой госпитальной хирургии №2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Эфендиева К.Е., к.м.н., заместитель руководителя по международным связям и образовательной деятельности, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (пироговский Университет), ответственный секретарь Союза педиатров России, Москва.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ПРИЛОЖЕНИЕ А2. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе эозинофильного эзофагита, познакомить с применяющимся в настоящее время алгоритмом диагностики и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гастроэнтерологи
2. Врачи общей практики (семейные врачи)
3. Врачи-терапевты
4. Врачи-эндоскописты
5. Врачи-патологоанатомы
6. Врачи-педиатры
7. Врачи-аллергологи-иммунологи
8. Студенты медицинских ВУЗов, обучающиеся в ординатуре и аспирантуре

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, ис-

	следования «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 учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 16 апреля 2012 г. № 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
2. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 906н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "гастроэнтерология"
3. Приказ Минздрава России 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»
4. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2018 г. № 3053-р «Об утверждении перечня медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также перечня медицинских изделий, отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг»
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр) (МКБ – 10);
6. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 № 205н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
7. 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».
8. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 «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 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».
10. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
11. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.08.2005 № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям»
12. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию

(https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu);

Информация о лекарственных средствах: https://grls.rosminzdrav.ru/, https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

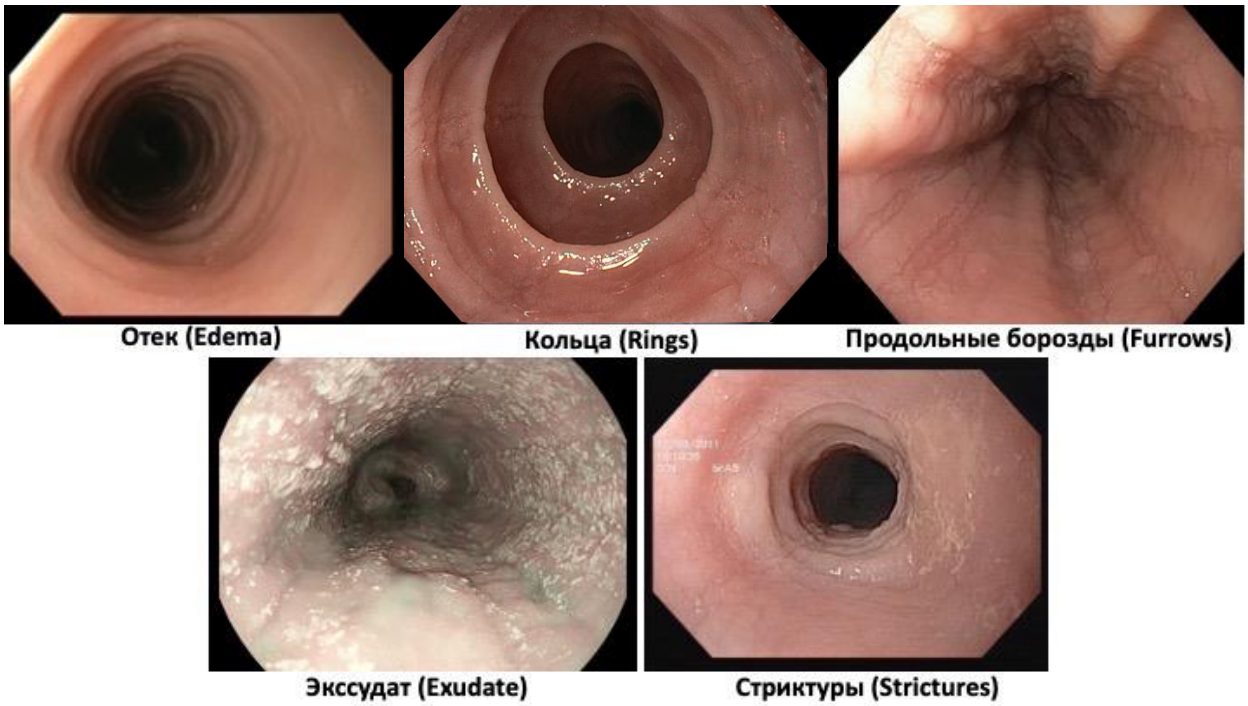


Рисунок 1. Эндоскопические признаки эозинофильного эзофагита

Рисунок 1а: Эндофотографии градаций степени отёка по шкале ERExFS. Отек слизистой оболочки пищевода диагностируется и оценивается по снижению чёткости, обеднению или отсутствию сосудистого рисунка и бледности слизистой оболочки.
Степень 0: отёк отсутствует (сосудистый рисунок четкий);
Степень 1: лёгкая (обеднение или снижение чёткости сосудистого рисунка);
Степень 2: тяжёлая (отсутствие сосудистого рисунка).

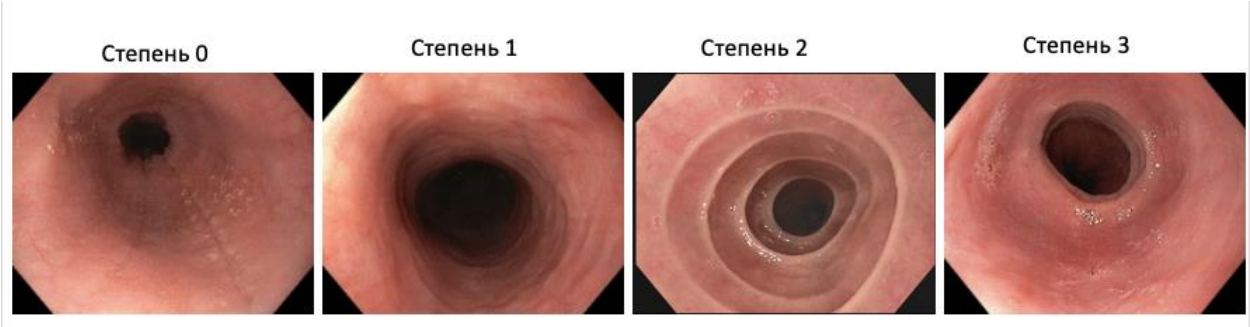


Рисунок 1б: Эндофотографии градаций степени выраженности колец по шкале ERExFS. Кольца оцениваются по наличию и выраженности нерасправляющихся циркулярных сужений в просвете пищевода.

Степень 0: кольца отсутствуют;

Степень 1: лёгкая (тонкие формирующиеся циркулярные сужения);

Степень 2: умеренная (отчётливо выраженные циркулярные сужения, не препятствующие проведению стандартного взрослого диагностического эндоскопа диаметром 8,5–9 мм);

Степень 3: тяжёлая (отчётливо выраженные циркулярные сужения, препятствующие свободному проведению стандартного взрослого эндоскопа диаметром 8,5–9 мм).

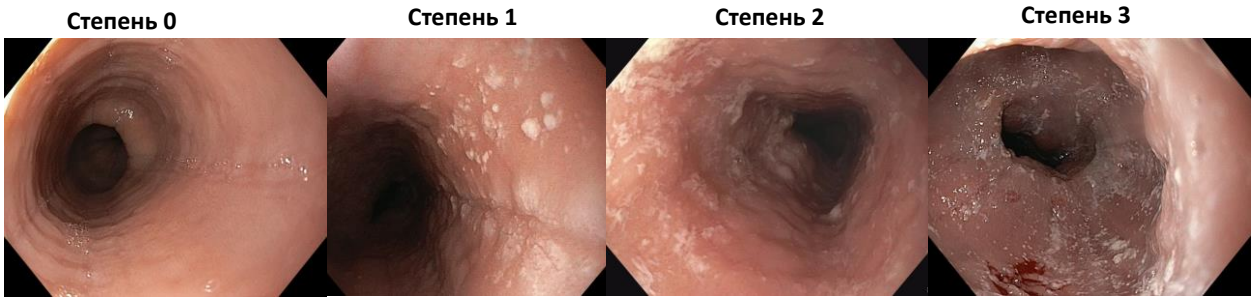


Рисунок 1в. Эндофотографии градаций степени выраженности экссудата по шкале ERExFS. Экссудат оценивается по наличию и площади белых наложений/налёта на поверхности слизистой оболочки пищевода.

Степень 0: экссудат отсутствует;

Степень 1: лёгкая (белый налет, покрывающий <10% поверхности пищевода);

Степень 2: средняя (белый налет, покрывающий ≥10% и менее 25% поверхности пищевода);

Степень 3: тяжёлая (экссудат, покрывающий ≥25% поверхности пищевода).

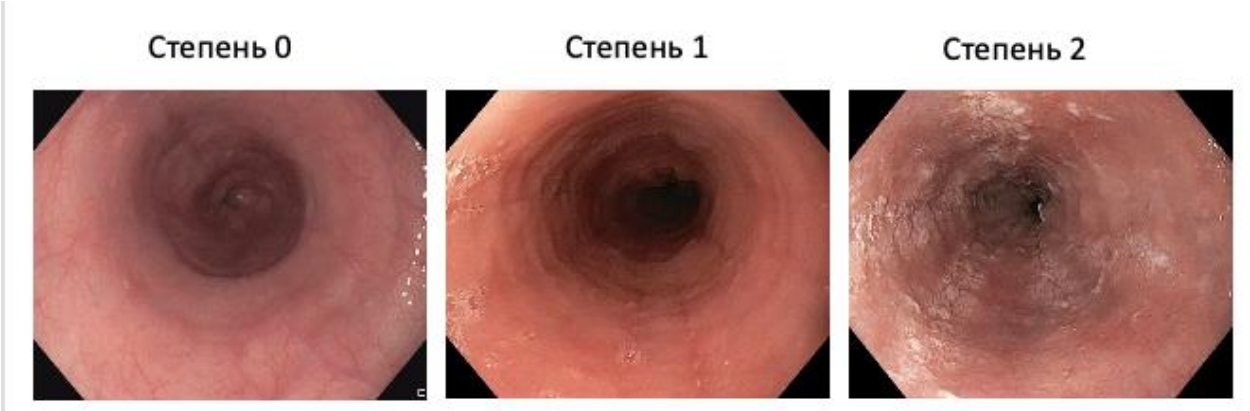


Рисунок 1г: Эндофотографии градаций степени выраженности борозд по шкале ERExFS. Борозды оцениваются по наличию продольных линий/бороздок на слизистой оболочке пищевода и выраженности их глубины.
Степень 0: борозды отсутствуют;
Степень 1: лёгкая (вертикальные линии без видимого углубления);
Степень 2: тяжёлая (вертикальные линии с выраженным углублением/вдавлением в слизистой оболочке).

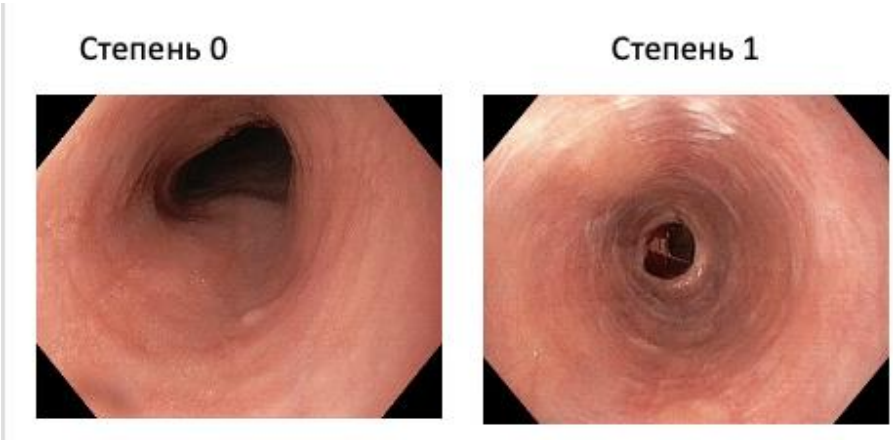


Рисунок 1д: Эндофотографии градаций стриктур по шкале ERExFS. Стриктуры пищевода оцениваются по наличию сужений пищевода, непроходимых для диагностического эндоскопа.
Степень 0: отсутствуют;
Степень 1: имеются.

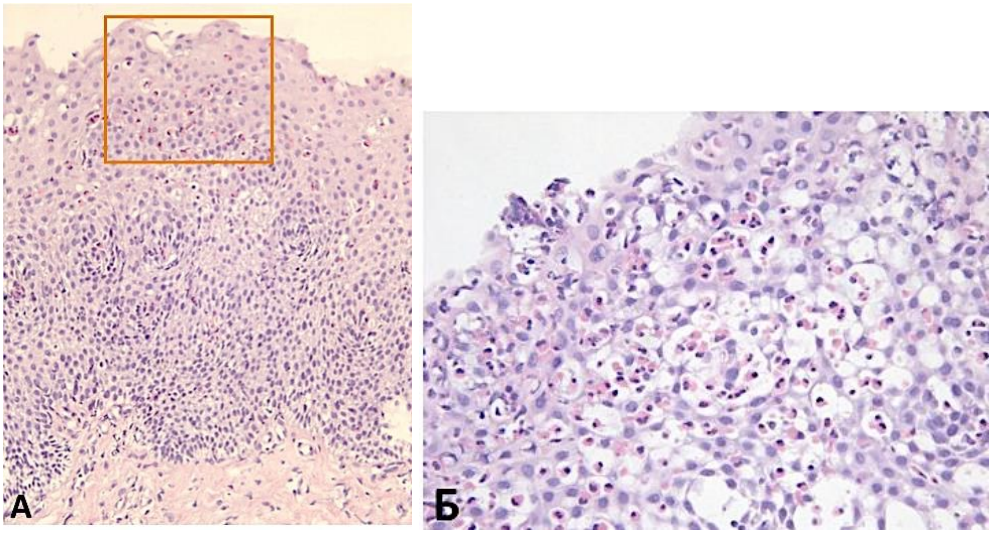


Рисунок 2а. Патоморфологическое исследование биоптата из проксимального отдела пищевода, окраска гематоксилином и эозином.
А) Скопления эозинофильных лейкоцитов, увеличение х200;
Б) Скопления эозинофильных лейкоцитов более 60 в поле зрения, увеличение х400.

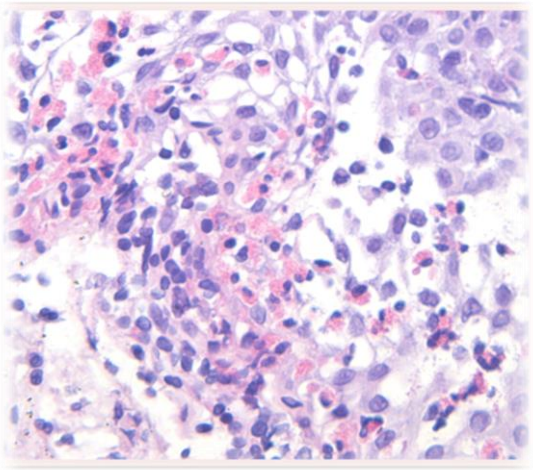


Рисунок 2б. Патоморфологическое исследование биоптата из пищевода, окраска гематоксилином и эозином, увеличение х400. Эозинофильные абсцессы.

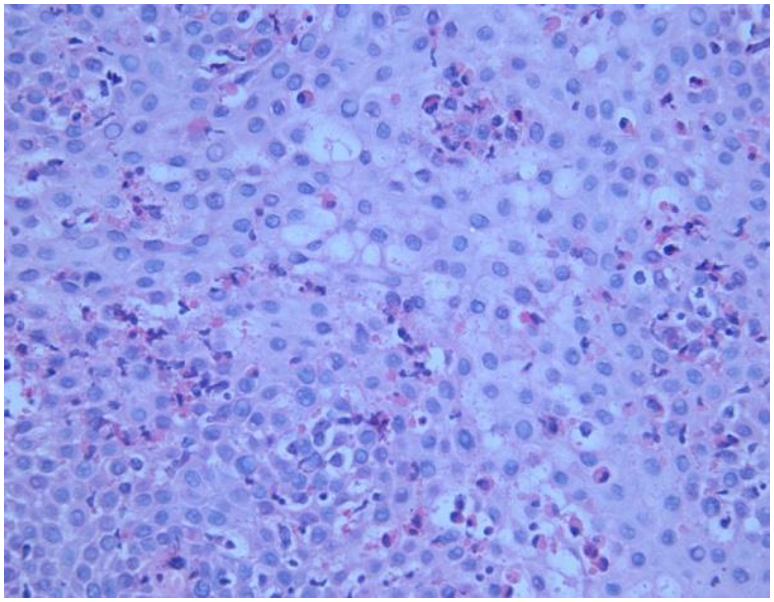


Рисунок 2в. Патоморфологическое исследование биоптата из пищевода, окраска гематоксилином и эозином, увеличение х400. Расширенные межклеточные пространства: округлые перицелюллярные пространства в плоском эпителии пищевода, в которых иногда определяются межклеточные мостики.

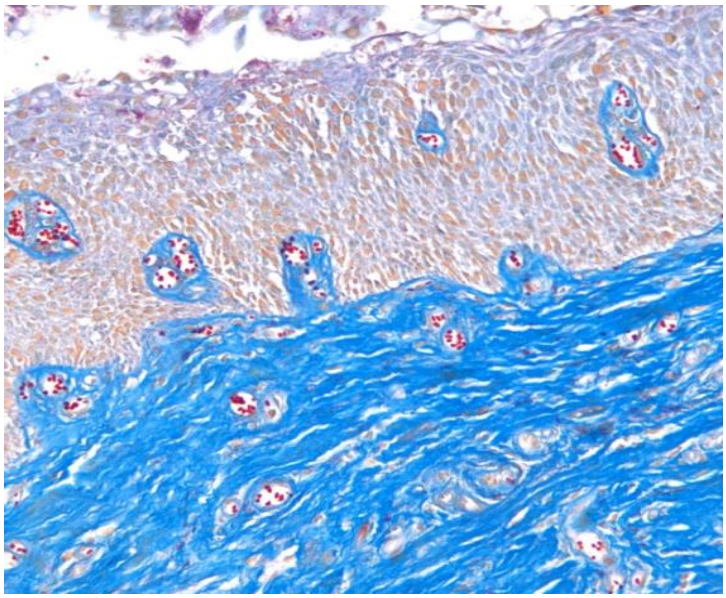


Рисунок 2г. Патоморфологическое исследование биоптата из пищевода, окраска по Маллори, увеличение х200. Фиброз собственной пластинки слизистой оболочки

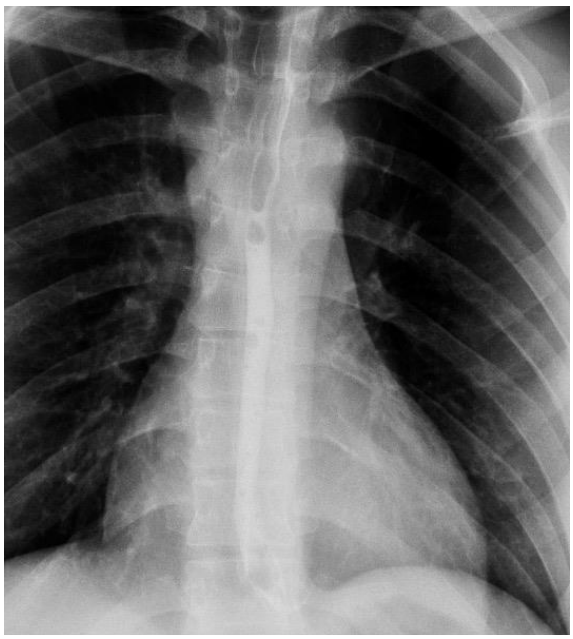
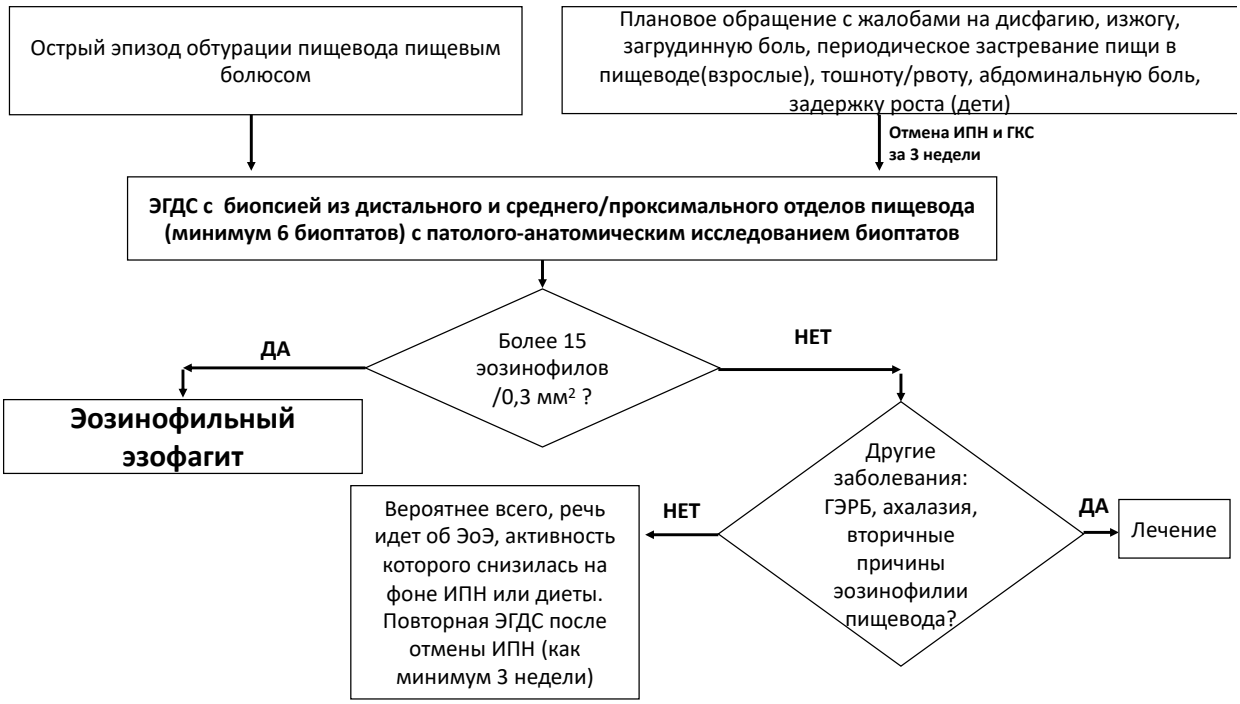
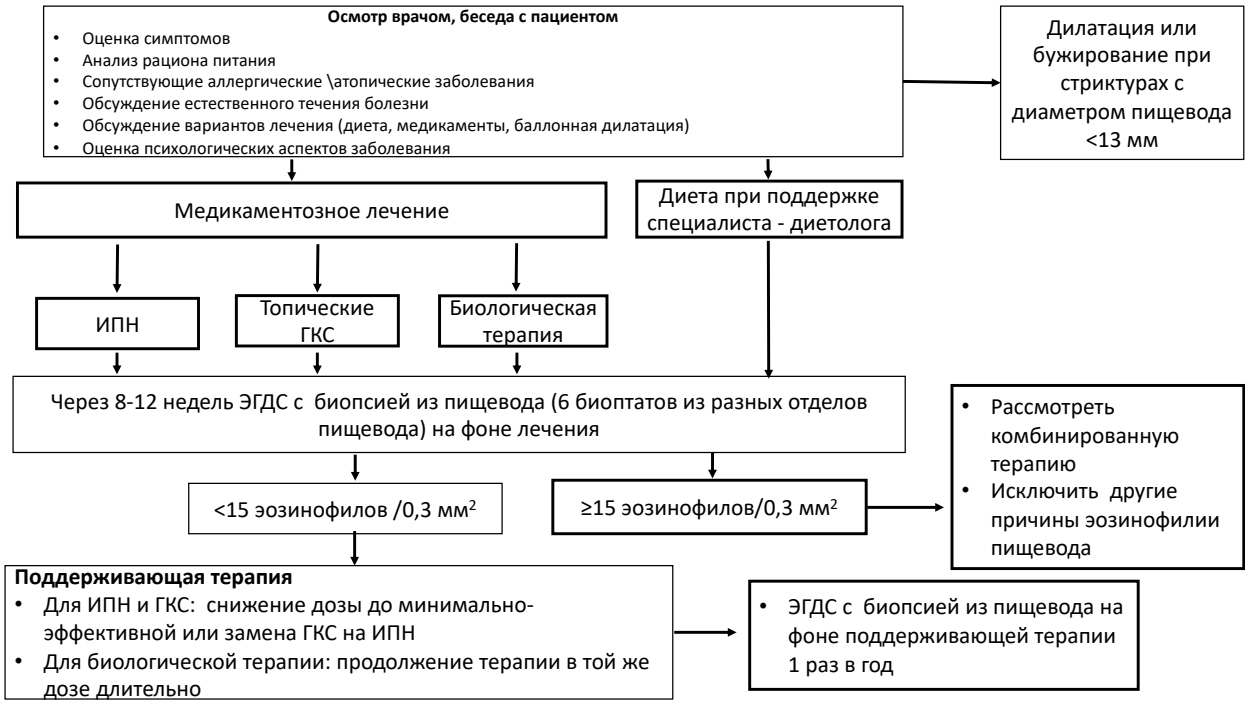


Рисунок 3. Рентгеноскопия пищевода с контрастированием: диаметр пищевода не превышает 9-10 мм на всем протяжении.

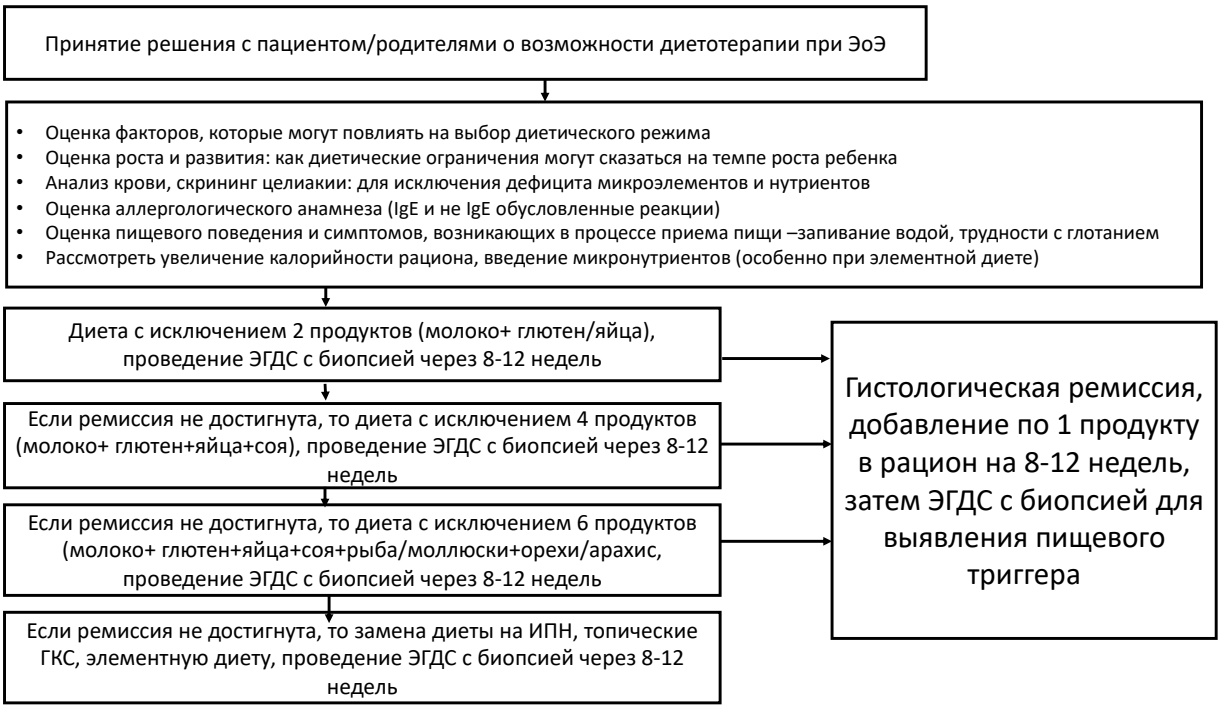
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА



Приложение Б1. Алгоритм диагностики эозинофильного эзофагита [1]



Приложение Б2. Алгоритм лечения эозинофильного эзофагита [1]



Приложение Б3. Алгоритм диетотерапии при ЭоЭ [1]

ПРИЛОЖЕНИЕ В. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Что такое эозинофильный эзофагит (ЭоЭ)? Это состояние, поражающее пищевод (орган трубчатой формы, по которому пища поступает изо рта в желудок). При ЭоЭ в пищеводе скапливаются клетки, называемые «эозинофилами». Эозинофилы — это клетки, которые чаще всего задействованы при аллергических заболеваниях. В норме эозинофилы не обнаруживаются в пищеводе.

Точная причина развития ЭоЭ до сих пор неясна. Вероятна роль различных аллергенов, особенно пищевых, хотя встречаются ситуации чувствительности к аллергенам, находящимся во вдыхаемом воздухе (аэроаллергенам). Встречаются семейные случаи ЭоЭ, то есть, вероятна наследственная предрасположенность. ЭоЭ встречается в любом возрасте, в том числе, у взрослых.

Каковы проявления (симптомы) эозинофильного эзофагита? В зависимости от возраста человека проявления различаются.

У детей чаще отмечаются затруднения при кормлении (отказ от твердой пищи), тошнота и/или рвота, боль в животе, изжога, избирательность в еде.

У взрослых и подростков наблюдаются затруднения глотания (ощущения застревания пищи на уровне глотки или груди), медленный прием пищи, избегание твердой пищи, боли в груди или верхней части живота.

Как установить диагноз ЭоЭ? Проводится эзофагогастродуоденоскопия с осмотром слизистой оболочки пищевода. Во время этого исследования кроме осмотра необходимо взять образцы слизистой оболочки пищевода для последующего осмотра под микроскопом. Также, при необходимости, могут проводиться другие исследования по назначению врача.

Как лечится эозинофильный эзофагит? Лечение обычно включает диету или прием лекарств.

Диета: врач может посоветовать вам избегать ряд продуктов: молоко, пшеница и другие глютен-содержащие злаки, бобовые, яйца, некоторые орехи, морепродукты. Для оценки эффективности диеты через 8–12 недель будет проводиться повторное эндоскопическое исследование пищевода. Если по результатам эндоскопии с биопсией окажется, что диета была эффективной и достигнута ремиссия заболевания, то возможно постепенное введение в рацион по одному из исключенных продуктов. Как правило, в процессе лечения может потребоваться проведение нескольких эндоскопических исследований.

Лекарства и другие виды лечения: врач может назначить лекарства, которые способны подавить воспаление в пищеводе, уменьшить проявления болезни и снизить количество эозинофилов в пищеводе (для подтверждения эффективности лечения потребуется провести повторную эндоскопию пищевода с биопсией). В настоящее время показание «эозинофильный эзофагит» отсутствует в инструкции у большинства препаратов, которые применяются для его лечения. Например, могут применяться ингибиторы протонного насоса, также могут быть назначены внутрь лекарственные препараты, использующиеся при бронхиальной астме ингаляционно, в редких случаях возможно назначение других лекарственных препаратов. Каждому конкретному пациенту лекарственное лечение подбирается врачом индивидуально, на основании состояния пациента и ответа на проводимую ранее терапию.

Поскольку после отмены препаратов практически всегда возникает рецидив заболевания, то после достижения ремиссии потребуется постоянный прием поддерживающей дозы этого же препарата и/или введение диетических ограничений.

У некоторых людей ЭоЭ приводит к сужению пищевода (стриктуре пищевода). Для лечения этого осложнения проводят баллонную дилатацию стеноза пищевода: специальным баллоном небольшого диаметра расширяют суженный участок пищевода, нормализуя его проходимость. Эта процедура, как правило, выполняется под общим обезболиванием и быстро приводит к исчезновению симптомов (нарушение глотания, застревание пищи в пищеводе).

ПРИЛОЖЕНИЕ Г1 - ГN. ШКАЛЫ ОЦЕНКИ, ВОПРОСНИКИ И ДРУГИЕ ОЦЕНОЧНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА, ПРИВЕДЕННЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ.

Приложение Г1. Опросник для оценки выраженности дисфагии у пациентов с ЭоЭ

Источник: Hudgens S, Evans C, Phillips E, Hill M. Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension. J Patient Rep Outcomes. 2017 [162]
Тип: опросник для оценки выраженности клинических симптомов (дисфагии)
Назначение: оценка дисфагии у пациентов с ЭоЭ
Содержание (шаблон): опросник по оценке дисфагии содержит 4 вопроса, ответы на которые пациенты дают ежедневно

Вопрос	Вариант ответа	оценка
1. После пробуждения сегодня утром Вы ели твердую пищу?	Да	-
	Нет	-
2. После пробуждения сегодня утром Вы замечали, что пища медленно проходила вниз или застревала в горле или в груди?	Нет	0
	Да	2
3. В самом трудном случае при проглатывании пищи сегодня (в течение последних 24 часов) Вам приходилось что-либо делать, чтобы пища прошла вниз или чтобы Вам стало легче?	Нет, улучшение или исчезновение симптомов произошло само по себе	0
	Да, мне пришлось пить жидкость, чтобы стало легче	1
	Да, мне пришлось кашлять и (или) натужиться, чтобы стало легче	2
	Да, мне становилось легче только после рвоты	3
	Да, мне пришлось обратиться за медицинской помощью, чтобы стало	4

	легче	
4.Следующий вопрос касается выраженности боли, которую Вы испытывали при глотании пищи. Опишите самую сильную боль, которую Вы испытывали сегодня при глотании пищи?	Боли не было	0
	Слабая	1
	Умеренная	2
	Сильная	3
	Очень сильная	4

Ключ (интерпретация): пациенты отмечают симптомы дисфагии за предшествующие 24 часа, отвечая на вопросы. Пациенты, ответившие «Да» на вопросы 1 и 2, переходят к вопросу 3. Вопрос 4 является отдельным пунктом (не учитывается при расчете суммарного балла шкалы). Максимальный балл шкалы составляет 84. Для расчета балла необходимо как минимум 8 заполнений опросника в течение 14 дней; средний показатель за день умножается на 14.

Формула для расчета балла опросника DSQ: [(Сумма баллов для вопросов 2 и 3) x 14] / количество заполнений опросника. Диапазон шкалы – от 0 до 84 баллов. Больший балл соответствует большей выраженности дисфагии. 0 соответствует отсутствию дисфагии. 84 соответствует частой тяжелой дисфагии.

Пояснения:

Например, пациент заполнил опросник 10 раз за последние 14 дней.

Для расчета можно поступить двумя способами.

Первый способ – необходимо суммировать баллы для ответов на вопросы 2 и 3 за все 10 заполнений, умножить эту сумму на 14, а полученный результат разделить на 10.

Второй способ – рассчитать среднее значение сумм для вопросов 2 и 3 за 10 заполнений, затем умножить это значение на 14.

Приложение Г2. Оригинальная классификация и оценочная шкала признаков эозинофильного эзофагита при проведении эндоскопического исследования при оценке эозинофильного эзофагита (ERExFS)

Оригинальное название: Original classification and grading system for the endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): *Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut. 2013 Apr;62(4):489-95 [33]*

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка выраженности эндоскопических признаков эозинофильного эзофагита при установлении диагноза и в процессе лечения

Содержание, ключ (интерпретация), пояснения: Данная шкала позволяет по сумме баллов оценить выраженность эндоскопических изменений при установлении диагноза, в процессе лечения и подбора поддерживающей дозы лекарственных препаратов или диеты. Подсчет баллов возможен как по всем 5 признакам (например, E1R1Ex2F1S0=5 баллов), так и отдельно по воспалительным показателям (отек, экссудат, продольные борозды), например, E2Ex1F2=5 баллов и по фибростенотическим показателям (кольца и стриктуры), например, R2S1=3 балла. Снижение баллов по шкале ERExFS в процессе лечения позволит судить об эффективности лечения. Важно давать оценку по шкале ERExFS с учетом наиболее выраженных изменений.

Эндоскопическая шкала ERExFS при оценке эозинофильного эзофагита (по Hirano I в модификации Ma, C)

Отек (Edema) оценивается по четкости визуализации сосудистого рисунка	
Степень 0	сосудистый рисунок четкий
Степень 1	слабая (снижение четкости сосудистого рисунка)
Степень 2	сильная (отсутствие сосудистого рисунка)
Кольца (Rings) оценивается по наличию и выраженности кольцевидных циркулярных сужений просвета пищевода	
Степень 0	кольцевидные сужения отсутствуют
Степень 1	слабая (тонкие формирующиеся циркулярные кольца при растяжении пищевода при инсуффляции)
Степень 2	умеренная (четкие циркулярные кольца, не препятствующие проведению стандартного взрослого эндоскопа диаметром 8,5-9мм)
Степень 3	сильная (четкие циркулярные кольца, препятствующие свободному проведению стандартного взрослого эндоскопа диаметром 8,5-9мм)
Экссудат (Exudates) оценивается по наличию белого налета на поверхности слизистой оболочки пищевода	
Степень 0	экссудат отсутствует
Степень 1	слабая (белый налет, покрывающий <10% поверхности пищевода)

Степень 2	средняя (белый налет, покрывающий ≥10%, но менее 25% поверхности пищевода)
Степень 3	сильная (белый налет, покрывающий более 25% поверхности пищевода)
Борозды (Furrows) оценивается по наличию вертикальных линий с углублением на слизистой оболочке пищевода	
Степень 0	борозды (вертикальные линии) отсутствуют
Степень 1	слабая (вертикальные линии без видимого углубления)
Степень 2	сильная (вертикальные линии с выраженным углублением (вдавлением) в слизистую оболочку)
Стриктуры (Strictures) оценивается по наличию сужений пищевода, непроходимых для эндоскопа	
Степень 0	отсутствуют
Степень 1	присутствуют

Приложение Г3. Валидированная шкала ЭоЭ-специфичных гистологических показателей (EoEHSS)

Оригинальное название: Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, Pentiuk S, Putnam PE, Abonia JP, Mukkada VA, Franciosi JP, Rothenberg ME. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. Dis Esophagus. 2017 Feb

Тип: шкала оценки

Назначение: стандартизация гистологической оценки биоптатов: плотности эозинофильной инфильтрации, гиперплазии базального слоя эпителия, наличия эозинофильных абсцессов, поверхностного расположения эозинофилов в слизистой оболочке, расширения межклеточных пространств, повреждения поверхностных слоев эпителия, наличия дискератоза, фиброза собственной пластинки слизистой оболочки.

Содержание, ключ (интерпретация), пояснения: тяжесть и распространенность каждого признака оценивается в диапазоне от 0–3 баллов

Гистологический критерий ЭоЭ	**Степень поражения**	**Распространенность (стадия)**
Эозинофильное воспаление[1]	0-интраэпителиальные эозинофилы отсутствуют	0 -интраэпитэлиальные эозинофилы 0-14/ПЗР, х400.
	1 = ПЭЧ < 15/ПЗР, х400	1 = ПЭЧ ≥ 15/ПЗР, х400 в <33% ПЗР, х400
	2 = ПЭЧ 15-59/ПЗР, х400	2 = ПЭЧ ≥ 15/ПЗР, х400 в 33-66% ПЗР, х400
	3 = ПЭЧ > 60/ПЗР, х400	3 = ПЭЧ ≥ 15/ПЗР, х400 >66% ПЗР, х400

[1] В норме в биоптатах пищевода интраэпителиальные эозинофилы отсутствуют, поэтому наличие любого количества интраэпителиальных эозинофилов рассматривается как патологическое изменение. Балльная шкала эозинофильного воспаления основана на количестве эозинофилов в одном поле зрения при большом увеличении (ПЗР, х400) - пиковое эозинофильное число (ПЭЧ) при оценке участка с наиболее выраженными воспалительными изменениями.

Гистологический кри-	**Степень поражения**	**Распространенность**

терий ЭоЭ		**(стадия)**
Базальный слой плоского эпителия пищевода[2]	0 - гиперплазия базального слоя отсутствует	0 - гиперплазия базального слоя отсутствует
	1 = базальная зона занимает >15%, но <30% общей толщины эпителия	1 = базальная гиперплазия (любой степени>0) в <33% эпителия
	2 = базальная зона занимает 33-66% общей толщины эпителия	2 = базальная гиперплазия (любой степени>0) в 33-66% эпителия
	3 = базальная зона занимает >66% общей толщины эпителия	3 = базальная гиперплазия (любой степени>0) в >66% эпителия

[2] Базальный слой плоского эпителия пищевода состоит из тесно - расположенных мелких клеток, в норме его толщина составляет <15% общей толщины эпителия. Верхняя граница базального слоя определяется как уровень, на котором ядра базальных клеток отделены друг от друга расстоянием равным или превышающим диаметр ядра базальной клетки.

Гистологический критерий ЭоЭ	**Степень поражения**	**Распространенность (стадия)**
Эозинофильные абсцессы (ЭА) [3]	0 = скопления эозинофилов не определяются	0 = скопления эозинофилов не определяются
	1 = скопления 4-9 эозинофилов	1 = ЭА (любая степень>0) в <33% эпителия
	2 = скопления 10-20 эозинофилов	2 = ЭА (любая степень>0) в 33-66% эпителия
	3 = скопления >20 эозинофилов	3 = ЭА (любая степень>0) в >66% эпителия

[3]Эозинофильные абсцессы — интраэпителиальные скопления или агрегаты эозинофилов, в которых клетки образуют солидные структуры. Эпителиальная архитектоника нарушена таким образом, что соседние эозинофилы не разделены эпителиальной тканью.

Гистологический критерий ЭоЭ	**Степень поражения**	**Распространенность (стадия)**
Эозинофильное поверхностное наслоение «пластообразование» [4] Бальная шкала для поверхностного наслоения (ПН) основывалась на количестве эозинофилов, формирующих слой	0 = ПН отсутствует (менее 3 линейно расположенных эозинофилов)	0 = ПН отсутствует
	1 = ПН 3-4 эозинофилов	1 = ПН (любая степень>0) в <33% эпителия
	2 = ПН 5-10 эозинофилов	2 = ПН (любая степень>0) в 33-66% эпителия
	3 = ПН >10 эозинофилов	3 = ПН (любая степень>0) в >66% эпителия

[4]Эозинофильное поверхностное наслоение («пластообразование») - линейное распределение (расположение) как минимум трех эозинофилов в верхней трети многослойного эпителия слизистой оболочки пищевода параллельно поверхности.

Гистологический критерий ЭоЭ	**Степень поражения**	**Распространенность (стадия)**
Расширенные межклеточные пространства (РМП)[5]	0 = РМП не определяется при любом увеличении	0 = РМП не определяется при любом увеличении
	1= межклеточные мостики в РМП различимы только при увеличении х400	1 = РМП (любая степень>0) в <33% эпителия
	2 = межклеточные мостики в РМП различимы при увеличении х200	2 = РМП (любая степень>0) в 33–66% эпителия
	3 = межклеточные мостики в РМП различимы при увеличении х100 и менее	3 = РМП (любая степень>0) в >66% эпителия

[5]Расширенные межклеточные пространства - округлые перицеллюлярные пространства в плоском эпителии пищевода, в которых определяются межклеточные мостики. Балльная шкала РМП основана на степени увеличения микроскопа, необходимой для обнаружения межклеточных мостиков.

Гистологический критерий ЭоЭ	**Степень поражения**	**Распространенность (стадия)**
Повреждение поверхностного эпителия (ППЭ)[6]	0 = ППЭ не определяется	0 = ППЭ не определяется
	1 = ППЭ без эозинофильного компонента	1 = ППЭ (любая степень>0) в <33% эпителия
	2 = ППЭ с любым количеством эозинофилов	2 = ППЭ (любая степень>0) в 33-66% эпителия
	3 = слущивание поврежденного поверхностного эпителия в сочетании с большим количеством эозинофилов	3 = ППЭ (любая степень>0) в >66% эпителия

[6]Повреждение поверхностного эпителия (ППЭ): изменения тинкториальных свойств поверхностного эпителия, проявляющиеся усилением (более темный оттенок красного) окрашивания клеток поверхностного слоя эпителия при наличии или отсутствии эозинофильной инфильтрации. Балльная шкала ППЭ основана на выраженности эозинофильной инфильтрации в поврежденном поверхностном эпителии.

Гистологический критерий ЭоЭ	**Степень поражения**	**Распространенность (стадия)**
Дискератоз[7]	0 = Дискератоз не определяется	0 = Дискератоз не определяется
	1= 1 клетка с дискератозом/ПЗР, х400	1 = Дискератоз (любой степени>0) в <33% эпителия
	2 = 2-5 клеток с дискератозом/ПЗР, х400	2 = Дискератоз (любой степени>0) в 33-66% эпителия
	3 = >5 клеток с дискератозом/ПЗР, х400	3 = Дискератоз (любой степени>0) в 66% эпителия эпителия

[7]Дискератоз-появление отдельных эпителиальных клеток с ярко-эозинофильной цитоплазмой и мелким округлым гиперхромным ядром. Балльная шкала основана на количестве клеток с явлениями дискератоза.

Гистологический кри-	**Степень поражения**	**Распространенность**

терий ЭоЭ		**(стадия)**
Фиброз собственной пластинки слизистой оболочки (ФСП)[8]	0 = ФСП не определяется	0 = ФСП не определяется
	1= волокна сцеплены друг с другом, пространство между ними не определяется	1 = ФСП (любой степени>0) в <33% собственной пластинке слизистой
	2 = диаметр волокон равен диаметру ядер клеток базального слоя	2 = ФСП (любой степени>0) в 33-66% собственной пластинке слизистой
	3 = диаметр волокон превышает диаметр ядер клеток базального слоя	3 = ФСП (любой степени>0) в 66% собственной пластинке слизистой

[8]Фиброз собственной пластинки слизистой оболочки (ФСП): утолщение соединительнотканных волокон собственной пластинки слизистой оболочки. Волокна собственной пластинки, расположенные по одиночке и имеющие диаметр менее размера ядер клеток базального слоя, рассматривались как нормальные; сцепленные друг с другом волокна обычного диаметра, а также волокна, имеющие диаметр равный или превышающий размер ядер клеток базального слоя, рассматривались как патологичные. Балльная шкала ФСП основана на степени утолщения волокон**.**

Приложение Г4. Индекс клинико-морфологической активности эозинофильного эзофагита

Оригинальное название: A Clinical Severity Index for Eosinophilic Esophagitis
Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Dellon ES, Khoury P, Muir AB, Liacouras CA, Safroneeva E, Atkins D, Collins MH, Gonsalves N, Falk GW, Spergel JM, Hirano I, Chehade M, Schoepfer AM, Menard-Katcher C, Katzka DA, Bonis PA, Bredenoord AJ, Geng B, Jensen ET, Pesek RD, Feuerstadt P, Gupta SK, Lucendo AJ, Genta RM, Hiremath G, McGowan EC, Moawad FJ, Peterson KA, Rothenberg ME, Straumann A, Furuta GT, Aceves SS. A Clinical Severity Index for Eosinophilic Esophagitis: Development, Consensus, and Future Directions. Gastroenterology. 2022
Тип: шкала
Назначение: определение клинико-морфологической активности ЭоЭ
Содержание (шаблон):

Баллы	1 балл	2 балла	4 балла	15 баллов
Симптомы и осложнения				
Симптомы	Еженедельно	Ежедневно	Много раз за день или нарушают социальную активность	-
Осложнения	-	Вклинение пищи в пищевод с обращением в экстренным обращением за медицинской помощью (пациенты старше 18 лет)	Вклинение пищи в пищевод с обращением в экстренным обращением за медицинской помощью (пациенты младше 18 лет) Госпитализация в связи с ЭоЭ	Перфорация пищевода Отставание в росте, дефицит массы тела Рефрактерное течение ЭоЭ, необходимость прибегать к элементной диете, системным глюкокортикоидам, терапии иммуномодуляторами(L)
Характеристики активности воспаления				
Эндоскопические особенности (отек, борозды, экссудат)	Локализованные	Диффузные	-	-
Гистологические особенно-	15–60 эозинофилов в поле	Более 60 эозинофилов	-	-

сти	зрения микроскопа высокого разрешения	в поле зрения микроскопа высокого разрешения		
Характеристики подслизистого фиброза				
Эндоскопические особенности (кольца, стриктуры)	Легко проходимы для эндоскопа	Присутствуют, требуют дилатации или расширяются при затрудненном прохождении эндоскопа	-	Стандартный эндоскоп не проходит, повторяющиеся дилатации в возрасте старше 18 лет или хотя бы 1 дилатация в возрасте менее 18 лет
Гистологические особенности	-	Гиперплазия базального слоя или фиброз собственной пластинки слизистой оболочки (дискератоз, повреждение поверхностных слоев эпителия)		

Ключ (интерпретация): неактивный ЭоЭ: менее 1 балла, легкая степень: 0–6 баллов, средняя: 7-14 баллов, высокая: более 15 баллов

Пояснения: Данная таблица заполняется на каждом визите пациента и оценивает клинико-морфологическую активность заболевания.