

ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
28
Vol.

№ 6, 2021



KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1920 Г.
ВОССОЗДАН В 1993 Г.
ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6 ВЫПУСКОВ В ГОД
ТОМ 28, №6, 2021

KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION
MINISTRY OF HEALTH OF THE KRASNODAR KRAI
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF ADYGEA

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

THE JOURNAL HAS BEEN PUBLISHED SINCE 1920.
REOPENED IN 1993.
FREQUENCY: BI-MONTHLY
VOL. 28, #6, 2021

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Миссия журнала «Кубанский научный медицинский вестник» — содействие развитию теоретических и практических исследований ученых Юга России, Российской Федерации и других стран, консолидации научной общности и объединению современных инновационных разработок, а также распространению знаний в области перспективных направлений современной медицинской науки. Предназначение журнала включает внесение весомого вклада региональных медицинских изданий в российское и международное научно-информационное пространство с формированием научных коммуникаций, созданием широкого авторского актива и массовой читательской аудитории.

Публикационная политика журнала направлена на широкий круг проблем медицины с акцентированием внимания на региональных

особенностях этиологии, течения, диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал ориентирован на предоставление научно-практической, информационно-аналитической и методической помощи в профессиональной деятельности специалистов, нацеленных на разработку передовых медицинских технологий и раскрытие новейших достижений науки.

Журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины, материалы с описанием клинических случаев, сведения биографического и историко-медицинского характера.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Почешхова Эльвира Аслановна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Заведующий редакцией

Ковалева Лида Константиновна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Бакулев Андрей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия);

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Галенко-Ярошевский Павел Александрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Ди Ренцо Жан Карло — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи (Италия);

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Заболотских Игорь Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Зефилов Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия);

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор МНИОИ имени П.А. Герцена (Москва, Россия);

Киров Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия);

Коган Михаил Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии–андрологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия);

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Кубышкин Анатолий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, Член регионального экспертного совета РФФИ, эксперт РАН, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (Симферополь, Россия)

Кулаков Анатолий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий отделением клинической и экспериментальной имплантологии стоматологической клиники федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Лобзин Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии им. академика С.Н. Давиденкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург, Россия);

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Мартов Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия);

Монни Джованни — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной генетической диагностики, Детская больница «А. Сао», (Кальяри, Сардиния, Италия);

Ноздрачев Александр Данилович — доктор биологических наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий лабораторией общей физиологии кафедры общей физиологии биологического факультета федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия);

Ноймайер Кристоф — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

Олисова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Осадчий Олег Евгеньевич — доктор медицинских наук, лектор кафедры биомедицины, Медицинский колледж «Пенинсула», Плимутский университет (Плимут, Великобритания);

Пиголкин Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Покровский Владимир Михайлович (почетный редактор) — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии «Кубанского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Поморцев Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Порханов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС феде-

рального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Радзинский Виктор Евсеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Семенов Федор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лор-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, академик Академии наук Грузии, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Сирак Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Скоромец Александр Анисимович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министер-

ства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Славинский Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Червенак Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в коллед-

же Уэилл Медикал Корнелльского университета (Нью-Йорк, США);

Шашель Виктория Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Щеттле Филипп Бастиан — профессор, заведующий отделением ортопедии и травматологической хирургии, ИЗАР Клиника (Мюнхен, Германия).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии (Краснодар, Россия)

Члены редакционного совета

Абдулкеримов Хийир Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия);

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия);

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здра-

воохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Зайратьянц Олег Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Калмыкова Ангелина Станиславовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский уни-

верситет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Мазурок Вадим Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Медведев Владимир Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия), ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Тлиш Марина Моссовна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и медицинского права федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Харитоновна Любовь Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского» (Москва, Россия);

Чередник Ирина Леонидовна (ответственный секретарь) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор клиники факультетской хирургии им. Н. Н. Бурденко, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия).

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена.
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Редакция:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров.
Типография:	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
Подписано в печать:	17.12.2021

FOCUS AND SCOPE

The mission of the journal "Kuban Scientific Medical Bulletin" is to promote the development of theoretical and practical research conducted by scientists from the South of Russia, the Russian Federation and other countries, consolidate the scientific community and unite modern innovative developments, and spread knowledge in the field of promising areas of modern medical science. The purpose of the journal includes the contribution of regional medical publications to the Russian and international scientific and information space with the creation of scientific communications and broad authorial asset and a mass readership.

Publication policy of the journal is aimed at a wide range of problems of medicine and pharmacy focusing on regional features of the etiology, state, diagnosis and treatment of diseases,

development of medicines, and the specifics of healthcare in the South of Russia.

The journal is focused on providing scientific and practical, information-analytical and methodological assistance in professional work of specialists aimed at developing advanced medical technologies and discovering the latest achievements of science.

The journal publishes original scientific articles presenting the results of experimental and clinical research, scientific reviews demonstrating results of research in various fields of medicine and pharmacy, materials describing clinical cases, biographical information and data related to the history of medicine. Discussion and brief messages platform is also provided. Special issues of the journal are regularly published.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Elvira A. Pocheshkhova — *Dr. Sci. (Med.)*, Assoc. Prof., Prof. of the Department of Biology with a Course in Medical Genetics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Managing Editor

Lida K. Kovaleva — *Cand. Sci. (Biology)*, Research Assistant, Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

EDITORIAL BOARD

Igor A. Anikin — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, Saint Petersburg Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech (Saint Petersburg, Russia);

Levon A. Ashrafyan — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician, Deputy Director, V. I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia);

Andrey L. Bakulev — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Dermatology, Venerology and Cosmetology, Saratov State Medical University (Saratov, Russia);

Ilya M. Bykov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Pavel A. Galenko-Yaroshevskiy — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Pharmacology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Gian C. Di Renzo — Professor, Head of the Centre of Perinatology and Reproductive Medicine, University of Perugia (Perugia, Italy);

Vladimir M. Durlshter — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Surgery No. 3, Faculty of Advanced

Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Igor' B. Zabolotskikh — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation Science and Transfusiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Andrey L. Zefirov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician, Head of the Department of Human Physiology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia).

Sergey G. Kanorskiy — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Andrei D. Kaprin — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician; Managing Director of the National Medical Research Centre of Radiology; Director, Hertsen Moscow Oncology Research Institute (Moscow, Russia);

Mikhail Yu. Kirov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, North State Medical University (Arkhangelsk, Russia);

Mikhail I. Kogan — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Urology and Reproductive Human Health with the Course of Childhood Urology-Andrology, Faculty of Advanced Training and Professional Re-

training of Specialists, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia);

Anna V. Kontsevaya — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science and Analytical Work, National Medical Research Centre of Therapy and Disease Prevention (Moscow, Russia);

Anatoly V. Kubyshkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Regional Expert Council of the RFFR, Expert of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology of the S.I. Georgievsky Medical Academy of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University" (Simferopol, Russia)

Anatoliy A. Kulakov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Head of the Department of Clinical and Experimental Implant Dentistry, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia);

Sergey V. Lobzin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the S. N. Davidenkov Department of Neurology, Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia);

Yuriy M. Lopatin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia);

Aleksey G. Martov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology and Andrology, Institute of Post-Graduate Education, A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre (Moscow, Russia);

Giovanni Monni — Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Prenatal and Preimplantation Genetic Diagnosis, A. Cao Pediatric Hospital (Cagliari, Italy);

Aleksandr D. Nozdrachev — Dr. Sci. (Biology), Prof., RAS Academician, Head of the Laboratory of General Physiology, Department of General Physiology, Biological Faculty, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia);

Christoph Neumayer — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

Olga Yu. Olisova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);

Oleg E. Osadchiy — Dr. Sci. (Med.), Lecturer in Biomedical Science, Peninsula School of Medicine, University of Plymouth (Plymouth, Great Britain);

Yuriy I. Pigolkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);

Vladimir M. Pokrovskiy (Honorary Editor) — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Alexey V. Pomortsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of X-Ray Diagnostics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Vladimir A. Porkhanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Head of the Department of Oncology with Thoracic Surgery Course, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Viktor E. Radzinskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia);

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health, Health Care and History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Fedor V. Semenov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of ENT Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Revaz I. Sepiashvili — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Academician of the Georgian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia);

Sergey V. Sirak — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dentistry, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia);

Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Aleksandr A. Skoromets — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia);

Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Frank A. Chervenak — Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Weill Medical College, Cornell University (New York, USA);

Viktoriya A. Shashel — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Philip B. Schoettle — Prof., Head of the Department of Orthopedics and Trauma Surgery, Rechts der Isar Klinikum (Munich, Germany);

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — *Dr. Sci. (Med.)*, Assoc. Prof., Rector of Kuban State Medical University, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology (Krasnodar, Russia)

Editorial council

Khiyir T. Abdulkherimov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia);

Kirill O. Barbukhatti — *Dr. Sci. (Med.)*, Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Anatoliy T. Bykov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Restorative Medicine, Physio- and Manual Therapy, Therapeutic Exercise and Sports Medicine, Kuban State Medical University (Sochi, Russia);

Tatyana V. Gayvoronskaya — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Mikhail L. Gordeev — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of Surgical Diseases, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia);

Oleg V. Zayratyants — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia).

Natalya E. Ivanova — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Scientific Department, Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute (branch of Almazov National Medical Research Centre) (Saint Petersburg, Russia);

Angelina S. Kalmykova — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia);

Irina I. Kutsenko — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Vadim A. Mazurok — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation

Science, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia);

Vladimir L. Medvedev — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Urology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Grigoriy A. Penzhoyan — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Aleksandr N. Sencha — *Dr. Sci. (Med.)*, Head of the Department of Visual Diagnostics, Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia);

Aleksey V. Smirnov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia);

Yulia A. Stepanova — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Department of Surgery and Surgical Technology, Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University (Moscow, Russia); Academic Secretary, Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia);

Marina M. Tlish — *Dr. Sci. (Med.)*, Assoc. Prof., Head of the Department of Dermatology, Venerology and Cosmetology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Igor' A. Tolmachyev — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia);

Lubov A. Kharitonova — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pediatrics with the Course of Childhood Infectious Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia);

Eduard R. Charchyan — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Restorative Cardiovascular Surgery, Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery (Moscow, Russia);

Irina L. Cherednik (Executive Secretary) — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

Aleksandr F. Chernousov — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician, Director, Burdenko Clinic of Theoretical Surgery No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia).

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993.
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.
The cost of one issue:	Free price.
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Founders:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
Publisher:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
Editorial office:	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Circulation:	500 copies.
Printing house:	Printed at BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
Signed for printing:	17 December 2021

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Е. В. Горбань, Е. С. Каменева, В. В. Горбань

Перспективы внедрения неинвазивной диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, коморбидной с бронхиальной астмой: одномоментное открытое неконтролируемое нерандомизированное исследование-наблюдение ····· 14

Ю. В. Мисюрина, М. В. Гаделя

Оценка микробиоты ротоглотки у пациентов с хроническим тонзиллитом при лечении поливалентным пиобактериофагом: нерандомизированное экспериментальное клиническое исследование ····· 29

Л.А. Тимофеева, Ю.К. Александров, М.А. Юсова, Т.Н. Алешина

Комплексное применение методов лучевой диагностики в выявлении фолликулярных неоплазий щитовидной железы: ретроспективное когортное исследование ····· 42

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

А. А. Курмангулов, Ю. С. Решетникова

Интенсивный профиль населения Российской Федерации к системам визуализации медицинских организаций: одномоментное опросное социологическое исследование ····· 59

ОБЗОРЫ

И. Н. Бондаренко

Новые возможности применения ультразвукового исследования в эстетической медицине: систематический обзор ····· 73

С. Г. Канорский

Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор ····· 90

В. В. Федюшкин, А. Г. Барышев

Вакуумная терапия в лечении ран различной этиологии: систематический обзор ····· 117

ЮБИЛЕЙНАЯ СТАТЬЯ

К 75-летию со дня рождения Каде Азамата Халидовича ····· 133

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

Elena V. Gorban, Elena S. Kameneva, Vitaliy V. Gorban

Prospects in non-invasive diagnosis of bronchial asthma-related gastroesophageal reflux disease: a single-stage open uncontrolled non-randomised observational study ····· 14

Yuliya V. Misyurina, Maiya V. Gadeliya

Oropharyngeal microbiota profile in chronic tonsillitis patients receiving polyvalent pyobacteriophage: A non-randomised experimental clinical trial ····· 29

Lyubov A. Timofeeva, Yurii K. Aleksandrov, Marina A. Yusova, Tatyana N. Aleshina

Integrated approach to radiodiagnosis of follicular thyroid neoplasia: a retrospective cohort trial ··· 42

PREVENTIVE MEDICINE

Albert A. Kurmangulov, Yuliya S. Reshetnikova

Public intent profile towards medical facility visualisation systems in Russian Federation: a one-stage sociological survey ····· 59

REVIEWS

Igor N. Bondarenko

New outreach of ultrasound in aesthetic medicine: a systematic review ····· 73

Sergey G. Kanorskiy

Post-COVID syndrome: prevalence, organ pathogenesis and routes of correction. A systematic review ····· 90

Vladimir V. Fedyushkin, Aleksandr G. Barishev

Vacuum-assisted healing of various-aetiology wounds: A systematic review ····· 117

ANNIVERSARY

To the 75th Birthday Anniversary ····· 133

ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ, КОМОРБИДНОЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ОТКРЫТОЕ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ-НАБЛЮДЕНИЕ

Е.В. Горбань, Е.С. Каменева, В.В. Горбань*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Респираторные проявления у больных бронхиальной астмой (БА) с коморбидной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) может провоцировать дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР) такими повреждающими агентами, как пепсиногены и билирубин.

Цель исследования — изучение клинических и функциональных особенностей ГЭРБ, коморбидной с БА, ассоциированных с наличием пепсиногена и билирубина в ротовой жидкости, для неинвазивной диагностики ДГЭР.

Методы. Были обследованы 29 больных с аллергическим фенотипом БА, коморбидной с ГЭРБ со средним возрастом $50,2 \pm 2,4$ года. Биохимическое исследование крови включало определение билирубина, С-реактивного белка, а также определение аллерген-специфического IgE. В жидкости ротовой полости колориметрической методикой изучали наличие билирубина, а иммунологическими исследованиями — содержание пепсиногена-1 и пепсиногена-2. При эзофагоскопии рефлюкс-эзофагит (РЭ) А–D степеней относили к эрозивной рефлюксной болезни, а изменения эзофагеальной слизистой оболочки (СО) N- и M-градации считали неэрозивной рефлюксной болезнью. Функции внешнего дыхания (ФВД) оценивали по объему форсированного выдоха ($ОФВ_1$ в л/сек), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), индексу Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$), по динамике значений $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ до и после приема беродуала.

Результаты. У больных БА, коморбидной с ГЭРБ, наблюдалась выраженная полиморбидность. Наличие кашля и симптома «сдавления грудной клетки» ассоциировалось с возрастом, а частота «сдавления грудной клетки» — с увеличением индекса массы тела и снижением величины $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Выявленные ассоциации между повышением пепсиногена-1 и снижением показателей $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ и ФЖЕЛ в ответ на ингаляцию беродуала, между увеличением в жидкости полости рта билирубина и уменьшением ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и $ОФВ_1$ после приема беродуала отражают существенное влияние высокого ДГЭР на проявления БА.

Заключение. У больных БА с коморбидной ГЭРБ пепсиноген и билирубин в ротовой жидкости являются не только биомаркерами ДГЭР, но и идентификаторами респираторного воспаления с бронхоспазмом.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, биомаркеры ротовой жидкости, функции внешнего дыхания

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Горбань Е.В., Каменева Е.С., Горбань В.В. Перспективы внедрения неинвазивной диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, коморбидной с бронхиальной астмой: одномоментное открытое неконтролируемое нерандомизированное исследование-наблюдение. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(6): 14–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-14-28>

Поступила 18.06.2021

Принята после доработки 20.09.2021

Опубликована 28.12.2021

PROSPECTS IN NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF BRONCHIAL ASTHMA-RELATED GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: A SINGLE-STAGE OPEN UNCONTROLLED NON-RANDOMISED OBSERVATIONAL STUDY

Elena V. Gorban, Elena S. Kameneva, Vitaliy V. Gorban*

Kuban State Medical University

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Respiratory symptoms of bronchial asthma (BA) comorbid with gastroesophageal reflux disease (GERD) may provoke duodenogastroesophageal reflux (DGER) via aggressive agents like pepsinogens and bilirubin.

Objectives. A clinical and functional study of the saliva pepsinogen and bilirubin-associated BA-comorbid GERD for non-invasive DGER diagnosis.

Methods. A total of 29 patients with an allergic BA phenotype, comorbid GERD and $50,2 \pm 2,4$ years mean age have been examined. Biochemical blood panel included bilirubin, C-reactive protein and allergen-specific IgE. Saliva bilirubin was estimated in colorimetry, and the pepsinogen-1, -2 content — in immunological tests. Grade A–D reflux oesophagitis (RO) in oesophagoscopy was assigned to erosive reflux disease, and grade N–M oesophageal mucosa (OM) lesions — to non-erosive reflux disease. External respiratory function (ERF) was assessed with forced expiratory volume (FEV_1 , L/s), forced vital capacity (FVC), Tiffeneau index (FEV_1/FVC), pre- and post-berodual FEF_1 and FVC dynamics.

Results. The BA–GERD patients were markedly polymorbid. Cough and chest tightness associated with age, and the tight chest rate — with a higher body mass index and lower FEV_1/FVC . The association between higher pepsinogen-I and lower FEV_1/FVC –FVC in response to inhaled berodual, as well as between higher saliva bilirubin and lower FVC– FEV_1 after berodual intake reflects a significant high-DGER effect on BA representation.

Conclusion. In BA–GERD patients, saliva pepsinogen and bilirubin are biomarkers of both DGER and respiratory inflammation with bronchospasm.

Keywords: bronchial asthma, gastroesophageal reflux disease, saliva biomarkers, external respiratory function.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Gorban E.V., Kameneva E.S., Gorban V.V. Prospects in non-invasive diagnosis of bronchial asthma-related gastroesophageal reflux disease: a single-stage open uncontrolled non-randomised observational study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(6): 14–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-14-28>

Submitted 18.06.2021

Revised 20.09.2021

Published 28.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

В сложном этиопатогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) одним из ведущих факторов является нарушенная моторика пищевода. Дисмоторика пищевода-желудочного перехода и ухудшение клиренса пищевода провоцируют развитие эрозий и осложнений ГЭРБ, а также вовлечение респираторных отделов при ГЭРБ с коморбидной бронхиальной астмой (БА).

Значительная популяционная частота синдрома БА и ГЭРБ характеризуется неудовлетворительными терапевтическими результатами, касающимися респираторных проявлений и осложнений БА [1]. Необходимо отметить, что среди компонентов гастроэзофагеального рефлюксата не только HCl, но и пепсиноген, пепсин, ферменты поджелудочной железы, а также соли желчных кислот могут вызывать поражения респираторного тракта [2, 3]. При этом обоснованная необходимость определения субстратов пепсина в содержимом ротовой полости для диагностики разных вариантов ГЭРБ имеет ограничения в виде нечетких количественных критериев нормы и патологии [4], а также общепринятых и достаточно точных методик выявления пепсина в практической медицине [5].

Кроме пепсиногена и пепсина имеет перспективное значение определение билирубина в ротовой жидкости, потому что ГЭРБ является расстройством эзофагогастроудоденальной моторики [6], а респираторные проявления может провоцировать неокислотный дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР) [7], вторичный по отношению к ГЭРБ [8]. Во многом из-за наличия коморбидности неточная диагностика ГЭРБ не является редкостью в клинической практике [9].

Многочисленные и разносторонние исследования не ограничивают необходимость изучения клинических и функциональных особенностей БА с коморбидной ГЭРБ, отражающих функции внешнего дыхания и ассоциированные с наличием таких биомаркеров ротовой жидкости, как пепсин и билирубин. Исходя из этого своевременным и актуальным является применение неинвазивной методики выявления субстратов

дуодено-гастрального рефлюксата на амбулаторном этапе.

Цель исследования — изучение клинических и функциональных особенностей ГЭРБ, коморбидной с БА, ассоциированных с наличием пепсиногена и билирубина в ротовой жидкости, для неинвазивной диагностики ДГЭР.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено одномоментное открытое неконтролируемое нерандомизированное исследование-наблюдение.

Критерии соответствия

Критерии включения

Пациенты БА с коморбидной ГЭРБ в возрасте 18–65 лет.

Критерии не включения

БА 3-й стадии, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, сахарный диабет, инфекционные болезни, онкологические и психические заболевания, цирроз печени, постоперационные заболевания желудочно-кишечного тракта, беременность и лактация, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, а также ингибиторов протонной помпы последние 4 недели, табакокурение.

Критерии исключения

Отказ от исследования, выписка из стационара.

Условия проведения

В исследование были включены больные из пульмонологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ № 2») с диагнозом «бронхиальная астма» (J82) с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) с эзофагитом (K21.0).

Продолжительность исследования

Обследование пациентов осуществлялось с ноября 2020 по март 2021 года.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам были проведены физикальное исследование, оценка функции внешнего дыхания (ФВД), биохимические исследования крови, определение концентрации общего билирубина, пепсиногена-1 и пепсиногена-2 в ротовой жидкости, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), пульсоксиметрия.

Исходы исследования

Основной исход исследования

У больных БА с коморбидной ГЭРБ обнаружена взаимосвязь пепсиногена-1 и пепсиногена-2 ротовой жидкости с клиническими симптомами и полиморбидностью, а также со сниженными параметрами ФВД.

Дополнительные исходы исследования

Выявлена ассоциация значений билирубина с пониженными величинами ФВД и с наличием одышки.

Анализ в подгруппах

Формирование подгрупп больных с БА проводилось в зависимости от наличия коморбидной эрозивной (ЭРБ) или неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ). В контрольную группу были включены больные с нормальной массой тела, без признаков ГЭР и без табакокурения.

Методы регистрации исходов

Бронхиальная астма была диагностирована на основании клинических симптомов, изменения ФВД, показывающих обратимость бронхальной обструкции (12% или 200 мл объема форсированного выдоха за первую секунду — ОФВ₁), исследования аллерген-специфического IgE. Диагноз ГЭР определяли наличием изжоги или кислой регургитации (не реже 1 раза в неделю и на протяжении последнего года) и внепищеводных проявлений ГЭРБ (эпигастральная/загрудинная боль) [10].

Анализ крови биохимическим анализатором Konelab-20 заключался в определении таких показателей, как глюкоза, общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), альбумин, гамма-глутамин-транспептидаза (ГГТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гликозилированный гемоглобин (HbA1c), щелочная фосфатаза (ЩФ), креатинин, билирубин, СРБ, а также аллерген-специфический IgE.

В жидкости полости рта колориметрической методикой определяли билирубин с помощью анализатора Roche/Hitachi cobas c 701/702, вклю-

чавшего диагностический набор BILT2 *in vitro* в измерительном диапазоне 1,7–650,0 мкмоль/л (0,1–38,0 мг/дл) и соответствии значениям 17 мкмоль/л или 1,0 мг/дл. Пепсиноген-1 и пепсиноген-2 определяли количественно иммунологическими методами диагностики, включая тест-набор Architect PG I фирмы Abbott в качестве хемилюминесцентного иммуноанализатора на микрочастицах (CMIA).

Во время ЭГДС, ориентируясь на Лос-Анджелесскую классификацию [11], выделяли степени изменения эзофагеальной СО: N — нормальная СО (0 баллов); M — минимальное воспаление (0,5 балла); A — наличие одной продольной эрозии СО менее 5 мм длиной (1 балл); B — наличие более одной продольной эрозии СО более 5 мм длиной (2 балла); C — продольные и поперечные эрозии СО, занимающие менее 3/4 периметра пищевода (3 балла); D — продольные и поперечные эрозии СО, занимающие более 3/4 периметра пищевода (4 балла). При наличии рефлюкс-эзофагита (РЭ) степеней A–D диагностировали ЭРБ, а при наличии изменений СО пищевода N–M степеней диагностировали НЭРБ.

Оценку ФВД проводили с помощью спирометра MicroLab CareFusion с измерением значений ОФВ₁ (л/сек), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), индекса Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ), ОФВ₁ до и после ингаляции беродуала. Содержание кислорода в крови (SpO₂) в процентах измеряли пульсоксиметром Ri-fox.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Предварительного расчета размера выборки не проводилось.

Методы статистического анализа данных

Использовали программы Stat Soft, Inc — Statistica 10.0, а также Wizard-Statistics (США). Гипотезу нормальности распределения количественных показателей проверяли по критерию Колмогорова — Смирнова. Ряды непрерывных количественных величин представлялись средним значением и его стандартным отклонением (M (SD) или средним значением и стандартной ошибкой среднего значения ($M \pm SEM$)). При наличии нормального распределения в группах сравнения использовался критерий Стьюдента с 95% доверительным интервалом ($p < 0,05$). Качественные дихотомические и порядковые данные представлялись в виде частот (n — число объектов с одинаковым значением и долей (%)). Оценку значимости статистических различий качественных категориальных признаков осуществляли с помощью хи-квадрат критерия (χ^2).

При проверке предположений о наличии равенства средних, медиан, дисперсий в группах для количественных показателей использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и непараметрические критерии Краскала — Уоллиса, Манна — Уитни. Исходя из дискретного распределения биомаркеров ротовой жидкости у исследуемых больных зависимость их от изучаемых критериев анализировалась с применением непараметрических критериев. Линейную корреляцию осуществляли методом Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Были обследованы 29 больных (12 мужчин и 17 женщин) с диагнозом аллергического фенотипа БА с коморбидной ГЭРБ, средний возраст которых составлял $50,2 \pm 2,4$ года (женщин — $54,2 \pm 2,7$ года, мужчин — $48,3 \pm 4,4$ года), а также 10 пациентов контрольной группы (4 мужчины и 6 женщин) с аллергическим фенотипом БА без сопутствующих коморбидных болезней, средний возраст которых был $46,3 \pm 4,1$ года (женщин — $49,3 \pm 5,7$ года, мужчин — $44,2 \pm 7,3$ года). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Основные результаты исследования

У больных с аллергическим фенотипом БА, коморбидной с ГЭРБ, наряду с изжогой (100%) и/или кислой регургитацией (69,5%) в порядке убывающей частоты выявлялись: одышка (82,7%), кашель (79,3%), ощущение сдавления грудной клетки (41,3%). Синдром дыхательной недостаточности (ДН) у 14 больных не превышал 1-й степени выраженности, у 5 больных ДН фиксировалась на уровне 2-й степени. У 37,7% больных был обнаружен положительный семейный аллергический анамнез. Табакокурение было зарегистрировано у 11 мужчин (35,6%) и у одной женщины (3,3%). В контрольной группе больных одышка отсутствовала, а положительный семейный аллергический анамнез был у 5 больных.

Большинство пациентов БА, коморбидной с ГЭРБ, имели превышение ИМТ: у пяти — избыточная масса тела, у 11 — 1-я степень ожирения, у 7 — 2-я степень ожирения. У 6 больных ИМТ был в нормальных пределах. Колебания ИМТ были в диапазоне от $22,4$ до $38,5$ $\text{кг}/\text{м}^2$, а средние значения ИМТ были сопоставимы у женщин ($30,7$ $\text{кг}/\text{м}^2$) и мужчин ($31,8$ $\text{кг}/\text{м}^2$).

У 22 больных с коморбидной БА при ЭГДС была выявлена НЭРБ (N- и M-степени), а у 7 —

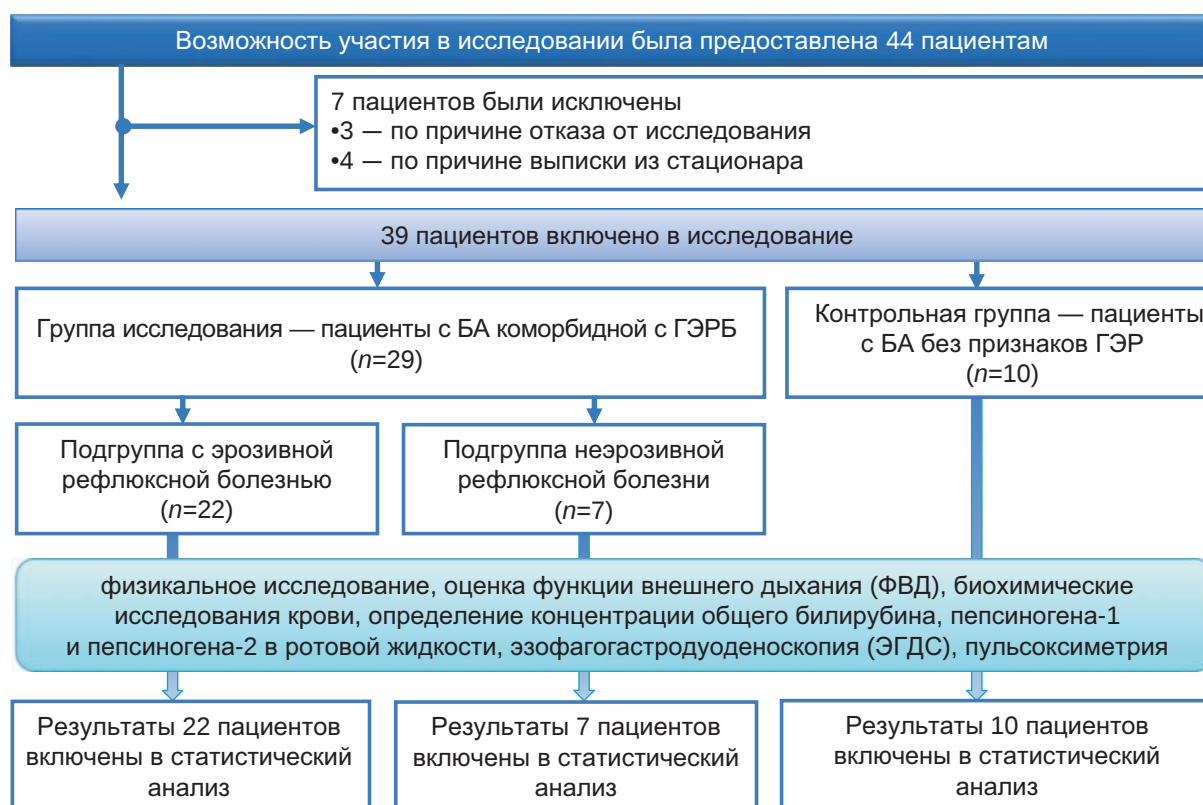


Рис. 1. Схема дизайна проведенного исследования.
Fig. 1. Study design flowchart.

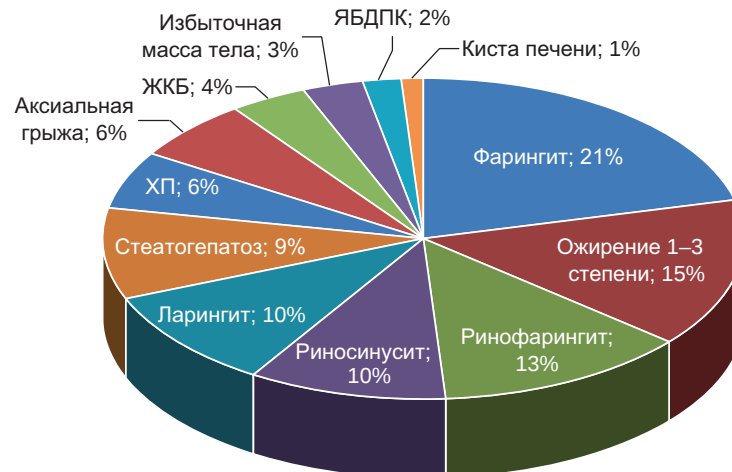


Рис. 2. Характеристика полиморбидности у больных бронхиальной астмой с коморбидной ГЭРБ.

Fig. 2. Polymorbidity structure in GERD-comorbid bronchial asthma.

ЭРБ (А- и Б-степени). Однако между больными НЭРБ и ЭРБ не было статистически значимых клинических различий.

У пациентов БА с коморбидной ГЭРБ были обнаружены многочисленные заболевания верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (рис. 2).

В пересчете на одного пациента количество болезней равнялось 4,94. Так, четыре заболевания наблюдались у 6 пациентов, пять — у 13, шесть — у 3 и семь — у 7 пациентов. Что касается таких хронических заболеваний верхних дыхательных путей, как риносинусит, ринофарингит и ларингит, то одно заболевание наблюдалось у 6 пациентов, два — у 5, а три — у 13 больных. Число перечисленных заболеваний составило 1,85 в расчете на одного больного. Отсутствие сопутствующих коморбидных респираторных болезней наблюдалось только у 5 из 29 человек.

Вызывают интерес некоторые клинические сопоставления в исследуемой группе больных. Так, с увеличением возраста была определена прямая корреляция с такими симптомами, как кашель (коэф. Пирсона, $p = 0,015$; ANOVA, $p = 0,001$; тест Краскела — Уоллиса, $p = 0,002$; χ^2 , $p = 0,001$) и ощущение сдавления грудной клетки (χ^2 , $p = 0,040$). Ощущение сдавления грудной клетки имело положительную корреляцию и со значением ИМТ (χ^2 , $p = 0,021$; тест Манна — Уитни, $p = 0,028$).

Сопоставление клинических особенностей и параметров ФВД между больными ЭРБ и НЭРБ с коморбидной БА не обнаружило статистически значимых различий величин показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ и ОФВ₁ после пробы с беродуалом. Однако в общей группе пациентов с БА,

коморбидной и с ЭРБ, и с НЭРБ, корреляция была отрицательной между возрастом, с одной стороны, и со значениями ФЖЕЛ (коэф. Пирсона, $p < 0,001$; ANOVA, $p < 0,001$; χ^2 , $p < 0,001$), ОФВ₁ (коэф. Пирсона, $p < 0,001$; тест Краскела — Уоллиса, $p = 0,028$; χ^2 , $p < 0,001$), (рис. 3 а, б), а также с ФЖЕЛ после ингаляции беродуала (коэф. Пирсона, $p < 0,001$; ANOVA, $p < 0,001$; χ^2 , $p < 0,004$) (рис. 4).

Необходимо отметить, что и в стадии ремиссии БА с коморбидной ГЭРБ у 19 больных между ощущением «сдавления грудной клетки» определялась прямая корреляция со значением ИМТ (ANOVA, $p < 0,001$; χ^2 , $p = 0,024$), но отрицательная — с величиной ОФВ₁/ФЖЕЛ (коэф. Пирсона, $p = 0,048$), (рис. 5 а, б).

Ожидаемой явилась отрицательная категориальная корреляция наличия одышки и значения ФЖЕЛ (t-критерий, $p = 0,005$; коэф. ранговой корреляции, $p = 0,015$; тест Манна — Уитни, $p = 0,024$; χ^2 , $p = 0,030$).

Отдельного внимания заслуживало изучение взаимосвязи показателей ротовой жидкости (билирубина, пепсиногена-1, пепсиногена-2), рассматриваемых в качестве вероятных маркеров некислого ГЭР и ДГР, с клиническими признаками и параметрами ФВД. Оказалось, что у больных коморбидной БА между пациентами ЭРБ и НЭРБ значения пепсиногена-1 ($0,83 \pm 0,41$ против $0,22 \pm 0,05$ нг/мл), пепсиногена-2 ($1,99 \pm 0,78$ против $2,26 \pm 0,91$ нг/мл) и билирубина ($1,2 \pm 0,28$ против $0,91 \pm 0,18$ мкмоль/л) были без статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Анализ содержания пепсиногена-1 в жидкости ротовой полости продемонстрировал прямую корреляцию с аллергическим анамнезом

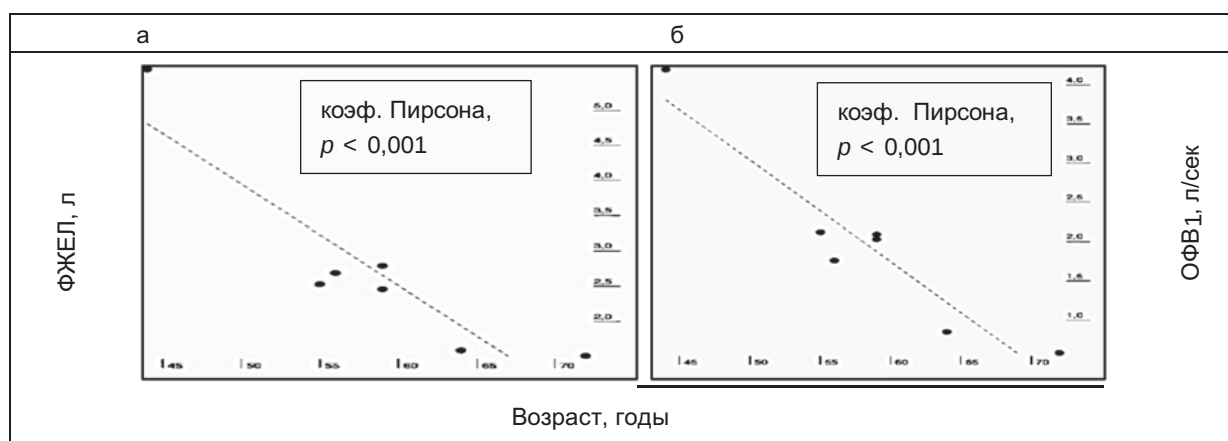


Рис. 3: а — отрицательная корреляция между возрастом и ФЖЕЛ, б — отрицательная корреляция между возрастом и ОФВ₁.

Fig. 3 (a, b). Negative age vs. FVC and FEV₁ correlations.

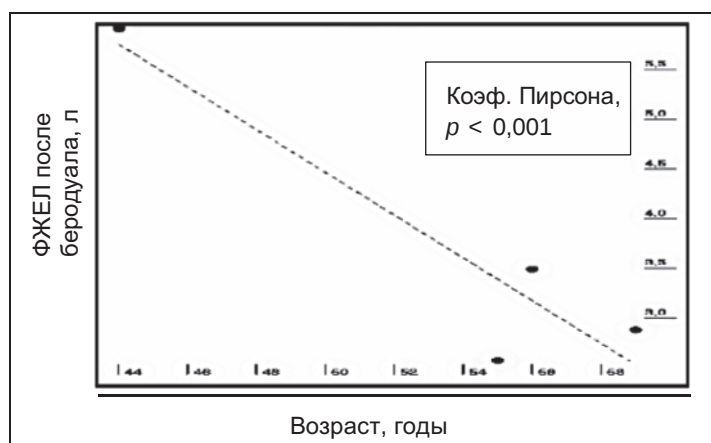


Рис. 4. Корреляция между ФЖЕЛ после ингаляции беродуала и возрастом.

Fig. 4. Post-inhaled berodual age vs. FVC correlation.

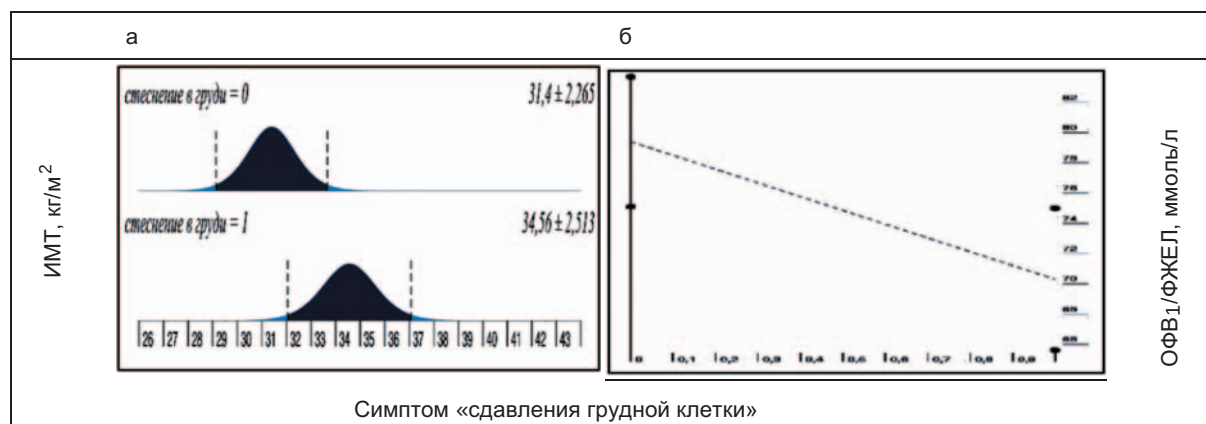


Рис. 5. а — взаимосвязь симптома «сдавления грудной клетки» со значением ИМТ, б — взаимосвязь симптома «сдавления грудной клетки» со значением ОФВ₁/ФЖЕЛ.

Примечание: ANOVA, $p < 0,001$ (5 а); коэффициент Пирсона, $p = 0,048$ (5 б).

Fig. 5 (a, b). Tight chest vs. BMI and FEV₁/FVC correlations.

Note: ANOVA, $p < 0.001$ (5 a); Pearson's coefficient, $p = 0.048$ (5 b).

и обратную корреляцию с величиной ОФВ₁/ФЖЕЛ (табл.). Что касается пепсиногена-2 ротовой жидкости, то его содержание прямо коррелировало с наличием кашля, одышки, табакотурения, а также с полиморбидностью и имело отрицательную корреляцию с величиной ФЖЕЛ после ингаляции беродуала (табл.).

Дополнительные результаты исследования

Исследования наличия общего билирубина в жидкости ротовой полости позволили выявить определенные взаимосвязи: положительную корреляцию с симптомом одышки (коэф. Пирсона, $p = 0,011$; ANOVA, $p < 0,001$; тест Краскела — Уоллиса, $p < 0,001$; χ^2 , $p < 0,001$), с одной стороны, и обратную корреляцию — с параметром ОФВ₁ (коэф. Пирсона, $p < 0,001$; t -критерий, $p < 0,001$; z -score, $p = 0,046$), (рис. 6 а, б), показателем ФЖЕЛ (коэф. Пирсона, $p = 0,011$) и значением ОФВ₁ после ингаляции беродуала (коэф. Пирсона, $p = 0,044$; χ^2 , $p = 0,033$), с другой стороны (рис. 7 а, б).

Обращает на себя внимание то, что содержание общего билирубина ротовой жидкости прямо коррелировало и с уровнем пепсиногена-1 (коэф. Пирсона, $p = 0,019$; тест Краскела — Уоллиса, $p = 0,024$), и с уровнем пепсиногена-2 (коэф. Пирсона, $p = 0,049$; χ^2 , $p = 0,002$), (рис. 8 а, б).

Более того, статистически значимая положительная корреляция была определена и между показателями пепсиногена-1 и пепсиногена-2 в ротовой жидкости (коэф. Пирсона, $p = 0,021$; χ^2 , $p = 0,012$).

Ни у одного больного контрольной группы в ротовой жидкости не было выявлено ни пепсиногена-1 и пепсиногена-2, ни билирубина.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в исследовании не наблюдалось. В каждом отдельном случае была сохранена анонимность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Среди больных БА с коморбидной ГЭРБ обнаружена значительная полиморбидность, а также выраженность отдельных респираторных симптомов и снижение легочных объемов в зависимости от возраста и ИМТ. Наличие прямой корреляции пепсиногена-1 с аллергическим анамнезом, а пепсиногена-2 — с респираторными симптомами, и наоборот, отрицательной корреляции пепсиногена-1 и пепсиногена-2 с показателями ФВД, позволяет считать пепсино-

ген-1 и пепсиноген-2 маркерами некислотного ГЭР и провокаторами респираторного воспаления с бронхоспазмом при БА с коморбидной ГЭРБ. Обратная корреляция концентрации билирубина с показателями ФВД, а также прямая корреляция с наличием одышки дают право рассматривать билирубин в качестве вероятного маркера ДГЭР.

Обсуждение основного результата исследования

Таким образом, у больных БА с коморбидной ГЭРБ обнаруживалась значительная полиморбидность (до 5 болезней на одного пациента), включая респираторные заболевания (до 2 на одного больного). Преимущественная клиническая симптоматика включала изжогу, кашель, одышку и «сдавление грудной клетки». Частоты кашля и стеснения в грудной клетке ассоциировались с возрастом, а частота симптома «сдавления грудной клетки» — с величиной ИМТ. Последнее обстоятельство отражает факт сопряженности провоспалительной адипозной активности, с одной стороны, с иммунными нарушениями и воспалительными изменениями респираторного тракта [12] и даже с гипераммониемией [13], с другой стороны. Все это стало побудительным мотивом для обозначения БА с ожирением в качестве одного из фенотипов БА [14–17].

Наши данные об обратных взаимосвязях между значениями возраста и величинами параметров, отражающих ФВД, а также снижение индекса Вотчала — Тиффно при наличии симптома «сдавления грудной клетки» подтверждают значение аспирации желудочного и дуоденального рефлюктата на выраженность клинических проявлений и степень тяжести БА [18] и согласуются с положением о возрастной зависимости снижения легочных объемов [19].

Выявленная ассоциация между концентрацией билирубина в ротовой жидкости и сниженными легочными объемами, отражающими ФВД, с наличием одышки еще нагляднее манифестируют значение ДГЭР при БА [18]. Исходя из этого, не подвергая сомнению необходимость ЭГДС, рН-мониторирования, импедансометрии для уточнения некислотного рефлюкса, считаем, что имеет большое клиническое значение выявление билирубина в жидкости ротовой полости [19] даже в минимальных концентрациях [8, 20]. Это особенно актуально при сохранении внепищеводных признаков ГЭР на фоне лечения блокаторами протонного насоса, а значит, подозрении на преобладание дуоденального рефлюктата над кислым [21].

Таблица. Взаимосвязь уровня пепсиногена ротовой жидкости с клинико-функциональными изменениями
Table. Saliva pepsinogen relationship with clinical and functional states

Прямая корреляция		
Уровень пепсиногена-1	Наличие аллергического анамнеза	Коеф. ранговой корреляции, $p = 0,002$; тест Манна — Уитни, $p = 0,004$
Уровень пепсиногена-2	Наличие кашля	Коеф. ранговой корреляции, $p = 0,012$
	Наличие одышки	Коеф. ранговой корреляции, $p = 0,026$
	Наличие табакокурения	Коеф. ранговой корреляции, $p = 0,006$
	Среднее количество болезней у одного пациента	Коеф. Пирсона, $p = 0,027$; χ^2 , $p = 0,002$
Обратная корреляция		
Уровень пепсиногена-1	Значение ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	Коеф. Пирсона, $p < 0,001$; t-критерий, $p < 0,001$; χ^2 , $p = 0,046$
Уровень пепсиногена-2	Значение ФЖЕЛ после ингаляции беродуала	Коеф. Пирсона, $p < 0,001$; χ^2 , $p = 0,014$

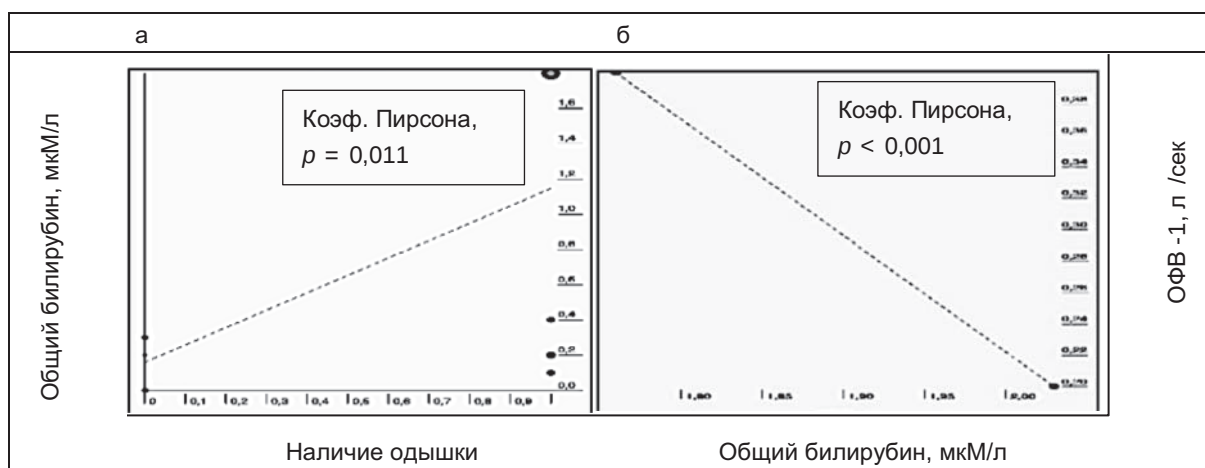


Рис. 6. а, б — коррелятивные отношения между наличием одышки и содержанием билирубина ротовой жидкости.

Fig. 6 (a, b). Dyspnoea–saliva bilirubin correlation.

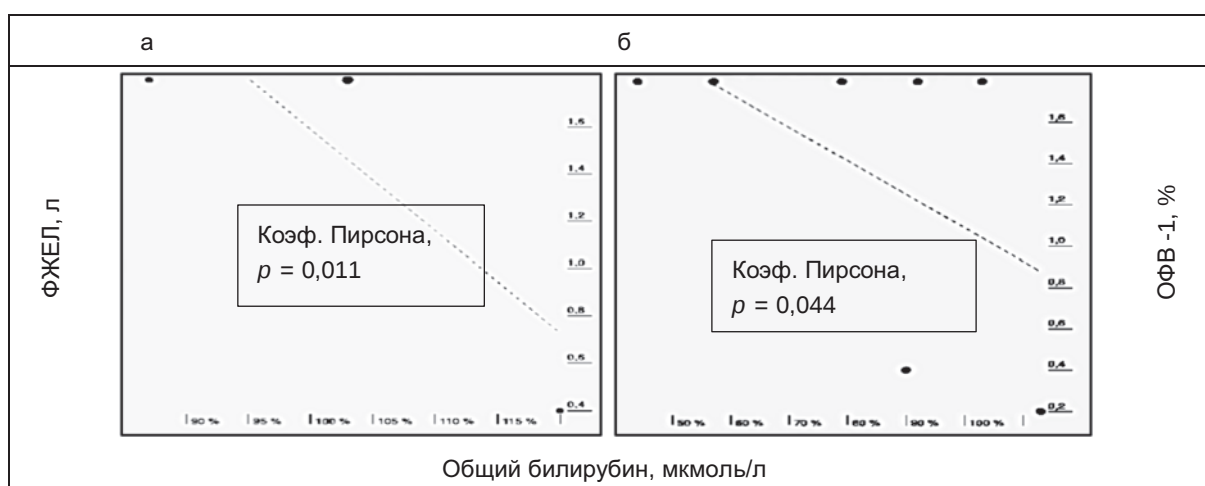


Рис. 7. а — обратная корреляция уровня общего билирубина ротовой жидкости с величиной ФЖЕЛ, б — обратная корреляция уровня общего билирубина ротовой жидкости с величиной ОФВ₁ после ингаляции беродуала.

Fig. 7 (a, b). Post-inhaled berodual total saliva bilirubin vs. FVC and FEV₁ negative correlations.

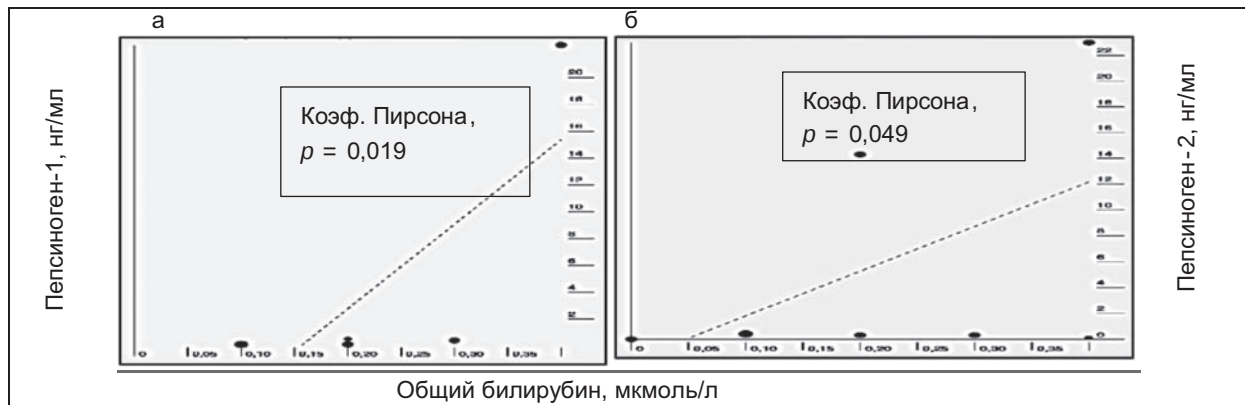


Рис. 8. а — прямая корреляция уровня билирубина с пепсиногеном-1, б — прямая корреляция уровня билирубина с пепсиногеном-2.

Fig. 8 (a, b). Bilirubin vs. pepsinogen-1, -2 direct correlation.

Обнаруженная нами прямая корреляция пепсиногена-1 и пепсиногена-2 ротовой жидкости с выраженностью клинических симптомов БА и, наоборот, отрицательная корреляция пепсиногена-1 с показателями ФВД позволяют считать пепсиноген биомаркером не только ГЭР, но и спазма бронхов. Данное положение подтверждается работами, в которых было определено, что усугублять воспаление бронхиального дерева и симптомы БА могут пепсин, пепсиногены, панкреатические энзимы и компоненты желчи [2]. При этом проявления БА у пациентов с обнаружением пепсина в ротовой жидкости по сравнению с его отсутствием были более выраженными [22]. Имеются исследования, в которых выявление пепсина в ротовой жидкости имело большее диагностическое подтверждение кислого рефлюкса по сравнению с суточным pH-мониторированием [23, 24]. Объективное подтверждение микроаспирации при ГЭР по наличию пепсина в ротовой жидкости находит отражение и в других авторитетных работах [25, 26].

Если считать субстраты пепсина суррогатными биомаркерами гастроэзофагеального рефлюкса [27, 28], то их обнаружение в жидкости ротовой полости можно считать чувствительным, неинвазивным и экономически эффективным методом [29–31], приемлемым для скрининга у больных [32] при невозможности проведения pH-мониторирования [4]. Исследования последних лет подтверждают альтернативное значение метода обнаружения пепсина по сравнению с инвазивными методиками [33, 34], что очень важно для дифференциальной диагностики разных фенотипов БА, а также фенотипов ГЭРБ, бронхолегочных заболеваний [24] и улучшения результатов лечения больных [35].

Ограничения исследования

Ограничение результатов исследования может быть связано с небольшой выборкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет считать пепсиноген-1, пепсиноген-2 и билирубин ротовой жидкости сочетанными биомаркерами дуоденогастроэзофагеального рефлюкса и дополнительными провокаторами респираторного воспаления с бронхоспазмом. Пациентам с ГЭРБ и коморбидной БА для подтверждения внепищеводных проявлений ГЭР необходимо неинвазивными методами определять пепсиноген и билирубин в ротовой жидкости, которые правомерно считать потенциальными идентификаторами дуоденогастроэзофагеального рефлюкса и возможного фенотипа БА, коморбидной с ГЭРБ. Это имеет важное значение для улучшения диагностики и последующего лечения на амбулаторном этапе.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 39 от 13.10.2020 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 39 of 13.10.2020. All persons enrolled in the study provided a free written informed consent.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Harding S. M. Review article: reflux and asthma — mechanisms of interaction and asthma outcomes. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33(Suppl.1):43–47. DOI:10.1016/s0002-9343(01)00817-8
- Asano K., Suzuki H. Silent acid reflux and asthma control. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(15): 1551–1553. DOI: 10.1056/NEJMe0900117
- Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2014; 18(2): 184–191. DOI: 10.1055/s-0033-1352504
- Hayat J.O., Gabieta-Somnez S., Yazaki E., Kang J.Y., Woodcock A., Dettmar P., Mabary J., Knowles C.H., Sifrim D. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2015; 64(3): 373–380. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307049
- Sifrim D. The Role of Salivary Pepsin in the Diagnosis of Reflux. *Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 11(6):417–419. PMC4843037
- Маев И.В., Казюлин А.Н., Юренев Г.Л., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Дичева Д.Т., Бусарова Г.А. Маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Итоги 20 лет наблюдений. *Фарматека.* 2018; 13: 30–43. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.13.30-43
- Saber H., Ghanei M. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: controversies between epidemiology and clinic. *Open Respir. Med. J.* 2012; 6: 121–126. DOI: 10.2174/1874306401206010121
- De Corso E., Baroni S., Agostino S., Cammarota G., Mascagna G., Mannocci A., Rigante M., Galli J. Bile acids and total bilirubin detection in saliva of patients submitted to gastric surgery and in particular to subtotal Billroth II resection. *Ann. Surg.* 2007; 245(6): 880–885. DOI: 10.1097/01.sla.0000255574.22821.a1
- Meyer K.C. Gastroesophageal reflux and lung disease. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2015; 9(4): 383–385. DOI: 10.1586/17476348.2015.1060858
- Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005; 54(5): 710–717. DOI: 10.1136/gut.2004.051821
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101(8): 1900–1920; quiz 1943. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
- Curjuric I., Imboden M., Bridevaux P.O., Gerbase M.W., Haun M., Keidel D., Kumar A., Pons M., Rochat T., Schikowski T., Schindler C., von Eckardstein A., Kronenberg F., Probst-Hensch N.M. Common SIRT1 variants modify the effect of abdominal adipose tissue on aging-related lung function decline. *Age (Dordr).* 2016; 38(3): 52. DOI: 10.1007/s11357-016-9917-y
- Кожевникова С.А., Трибунцева Л.В., Будневский А.В. Гипераммониемия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ожирением: механизмы ассоциации, частота выявления и возможности коррекции. *Терапевтический архив.* 2020; 92(2): 55–60. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000562
- Carpaij O.A., van den Berge M. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24(1): 42–49. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000446
- Bates J.H.T., Poynter M.E., Frodella C.M., Peters U., Dixon A.E., Suratt B.T. Pathophysiology to Phenotype in the Asthma of Obesity. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14(Supplement_5): S395–S398. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201702-122AW
- Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2018; 141(4): 1169–1179. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.004
- Tariq K., Schofield J.P.R., Nicholas B.L., Burg D., Brandsma J., Bansal A.T., Wilson S.J., Lutter R., Fowler S.J., Bakke, Caruso M., Dahlen B., Horváth I., Krug N., Montuschi P., Sanak M., Sandström T., Geiser T., Pandis I., Sousa A.R., Adcock I.M., Shaw D.E., Auffray C., Howarth P.H., Sterk P.J., Chung K.F., Skipp P.J., Dimitrov B., Djukanović R.; U-BIOPRED Study Group. Sputum proteomic signature of gastro-oesophageal reflux in patients with severe asthma. *Respir. Med.* 2019; 150: 66–73. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.02.008
- Hunt E.B., Ward C., Power S., Sullivan A., Pearson J.P., Laphorne S., O'Byrne P.M., Eustace J., Plant B.J., Maher M.M., MacSharry J., Murphy D.M. The Potential Role of Aspiration in the Asthmatic Airway. *Chest.* 2017; 151(6): 1272–1278. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.005
- Mermelstein J., Chait Mermelstein A., Chait M.M. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2018; 11: 119–134. DOI: 10.2147/CEG.S121056
- Leem A.Y., Kim H.Y., Kim Y.S., Park M.S., Chang J., Jung J.Y. Association of serum bilirubin level with lung function decline: a Korean community-based cohort study. *Respir. Res.* 2018; 19(1): 99. DOI: 10.1186/s12931-018-0814-z

21. Tsoukali E., Sifrim D. The role of weakly acidic reflux in proton pump inhibitor failure, has dust settled? *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16(3): 258–264. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.3.258
22. Lee A.L., Button B.M., Denehy L., Roberts S., Bamford T., Mu F.T., Mifsud N., Stirling R., Wilson J.W. Exhaled Breath Condensate Pepsin: Potential Noninvasive Test for Gastroesophageal Reflux in COPD and Bronchiectasis. *Respir. Care.* 2015; 60(2): 244–250. DOI: 10.4187/respcare.03570
23. Rasijeff A.M.P., Jackson W., Burke J.M., Dettmar P.W. PWE-172 Does salivary pepsin measurement change diagnostic outcome in patients investigated by 24h ph monitoring? *Gut.* 2015; 64: A287–A288. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309861.619
24. Wang Y.J., Lang X.Q., Wu D., He Y.Q., Lan C.H., Xiao X., Wang B., Zou D.W., Wu J.M., Zhao Y.B., Dettmar P.W., Chen D.F., Yang M. Salivary Pepsin as an Intrinsic Marker for Diagnosis of Subtypes of Gastroesophageal Reflux Disease and Gastroesophageal Reflux Disease-related Disorders. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2020; 26(1): 74–84. DOI: 10.5056/jnm19032
25. Broers C., Tack J., Pauwels A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 47(2): 176–191. DOI: 10.1111/apt.14416
26. Ciorba A., Bianchini C., Zuolo M., Feo C.V. Upper aerodigestive tract disorders and gastro-oesophageal reflux disease. *World J. Clin. Cases.* 2015; 3(2): 102–111. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i2.102
27. Vakil N. Salivary pepsin to diagnose GORD? *Gut.* 2015; 64(3): 361–362. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307485
28. Johnston N., Ondrey F., Rosen R., Hurley B.P., Gould J., Allen J., DelGaudio J., Altman K.W. Airway reflux. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016; 1381(1): 5–13. DOI: 10.1111/nyas.13080
29. Strugala V., Woodcock A.D., Dettmar P.W., Faruqi S., Morice A.H. Detection of pepsin in sputum: a rapid and objective measure of airways reflux. *Eur. Respir. J.* 2016; 47(1): 339–341. DOI: 10.1183/13993003.00827-2015
30. de Bortoli N., Martinucci I., Bertani L., Russo S., Franchi R., Furnari M., Tolone S., Bodini G., Bolognesi V., Bellini M., Savarino V., Marchi S., Savarino E.V. Esophageal testing: What we have so far. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2016; 7(1): 72–85. DOI: 10.4291/wjgp.v7.i1.72
31. Du X., Wang F., Hu Z., Wu J., Wang Z., Yan C., Zhang C., Tang J. The diagnostic value of pepsin detection in saliva for gastro-esophageal reflux disease: a preliminary study from China. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17(1): 107. DOI: 10.1186/s12876-017-0667-9
32. Hayat J.O., Yazaki E., Moore A.T., Hicklin L., Dettmar P., Kang J.Y., Sifrim D. Objective detection of esophagopharyngeal reflux in patients with hoarseness and endoscopic signs of laryngeal inflammation. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48(4): 318–327. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000011
33. Spyridoulas A., Lillie S., Vyas A., Fowler S.J. Detecting laryngopharyngeal reflux in patients with upper airways symptoms: Symptoms, signs or salivary pepsin? *Respir. Med.* 2015; 109(8): 963–969. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.019
34. Ocak E., Kubat G., Yorulmaz İ. Immunoserologic pepsin detection in the saliva as a non-invasive rapid diagnostic test for laryngopharyngeal reflux. *Balkan. Med. J.* 2015; 32(1): 46–50. DOI: 10.5152/balkanmedj.2015.15824
35. Marshall S., McCann A.J., Samuels T.L., Blair A., Bonne V., Johnston N., Koufman J. Detection of pepsin and IL-8 in saliva of adult asthmatic patients. *J. Asthma. Allergy.* 2019; 12: 155–161. DOI: 10.2147/JAA.S205482

REFERENCES

1. Harding S. M. Review article: reflux and asthma — mechanisms of interaction and asthma outcomes. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33(Suppl.1):43–47. DOI:10.1016/s0002-9343(01)00817-8
2. Asano K., Suzuki H. Silent acid reflux and asthma control. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(15): 1551–1553. DOI: 10.1056/NEJMe0900117
3. Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2014; 18(2): 184–191. DOI: 10.1055/s-0033-1352504
4. Hayat J.O., Gabieta-Somnez S., Yazaki E., Kang J.Y., Woodcock A., Dettmar P., Mabary J., Knowles C.H., Sifrim D. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2015; 64(3): 373–380. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307049
5. Sifrim D. The Role of Salivary Pepsin in the Diagnosis of Reflux. *Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 11(6):417–419. PMC4843037
6. Mayev I.V., Kazyulin A.N., Yurenev G.L., Vyuchnova E.S., Lebedeva E.G., Dicheva D.T., Busarova G.A. Masks of gastroesophageal reflux disease. Results of 20-year observation. *Farmateka.* 2018; 13: 30–43 (In Russ., English abstract). DOI: dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2018.13.30-43
7. Saber H., Ghanei M. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: controversies between epidemiology and clinic. *Open Respir. Med. J.* 2012; 6: 121–126. DOI: 10.2174/1874306401206010121
8. De Corso E., Baroni S., Agostino S., Cammarota G., Mascagna G., Mannocci A., Rigante M., Galli J. Bile acids and total bilirubin detection in saliva of patients

- submitted to gastric surgery and in particular to subtotal Billroth II resection. *Ann. Surg.* 2007; 245(6): 880–885. DOI: 10.1097/01.sla.0000255574.22821.a1
9. Meyer K.C. Gastroesophageal reflux and lung disease. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2015; 9(4): 383–385. DOI: 10.1586/17476348.2015.1060858
 10. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005; 54(5): 710–717. DOI: 10.1136/gut.2004.051821
 11. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101(8): 1900–1920; quiz 1943. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
 12. Curjurić I., Imboden M., Bridevaux P.O., Gerbase M.W., Haun M., Keidel D., Kumar A., Pons M., Rochat T., Schikowski T., Schindler C., von Eckardstein A., Kronenberg F., Probst-Hensch N.M. Common SIRT1 variants modify the effect of abdominal adipose tissue on aging-related lung function decline. *Age (Dordr).* 2016; 38(3): 52. DOI: 10.1007/s11357-016-9917-y
 13. Kozhevnikova S.A., Tribuntseva L.V., Budnevsky A.V. Hyperammonaemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity: association mechanisms, detection rate and correction. *Therapeutic Archive.* 2020; 92(2): 55–60 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000562
 14. Carpij O.A., van den Berge M. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24(1): 42–49. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000446
 15. Bates J.H.T., Poynter M.E., Frodella C.M., Peters U., Dixon A.E., Suratt B.T. Pathophysiology to Phenotype in the Asthma of Obesity. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14(Supplement_5): S395–S398. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201702-122AW
 16. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2018; 141(4): 1169–1179. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.004
 17. Tariq K., Schofield J.P.R., Nicholas B.L., Burg D., Brandsma J., Bansal A.T., Wilson S.J., Lutter R., Fowler S.J., Bakke, Caruso M., Dahlen B., Horváth I., Krug N., Montuschi P., Sanak M., Sandström T., Geiser T., Pandis I., Sousa A.R., Adcock I.M., Shaw D.E., Auffray C., Howarth P.H., Sterk P.J., Chung K.F., Skipp P.J., Dimitrov B., Djukanović R.; U-BIOPRED Study Group. Sputum proteomic signature of gastro-oesophageal reflux in patients with severe asthma. *Respir. Med.* 2019; 150: 66–73. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.02.008
 18. Hunt E.B., Ward C., Power S., Sullivan A., Pearson J.P., Lapthorne S., O'Byrne P.M., Eustace J., Plant B.J., Maher M.M., MacSharry J., Murphy D.M. The Potential Role of Aspiration in the Asthmatic Airway. *Chest.* 2017; 151(6): 1272–1278. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.005
 19. Mermelstein J., Chait Mermelstein A., Chait M.M. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2018; 11: 119–134. DOI: 10.2147/CEG.S121056
 20. Leem A.Y., Kim H.Y., Kim Y.S., Park M.S., Chang J., Jung J.Y. Association of serum bilirubin level with lung function decline: a Korean community-based cohort study. *Respir. Res.* 2018; 19(1): 99. DOI: 10.1186/s12931-018-0814-z
 21. Tsoukali E., Sifrim D. The role of weakly acidic reflux in proton pump inhibitor failure, has dust settled? *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16(3): 258–264. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.3.258
 22. Lee A.L., Button B.M., Denehy L., Roberts S., Bamford T., Mu F.T., Mifsud N., Stirling R., Wilson J.W. Exhaled Breath Condensate Pepsin: Potential Noninvasive Test for Gastroesophageal Reflux in COPD and Bronchiectasis. *Respir. Care.* 2015; 60(2): 244–250. DOI: 10.4187/respcare.03570
 23. Rasijeff A.M.P., Jackson W., Burke J.M., Dettmar P.W. PWE-172 Does salivary pepsin measurement change diagnostic outcome in patients investigated by 24h pH monitoring? *Gut.* 2015; 64: A287–A288. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309861.619
 24. Wang Y.J., Lang X.Q., Wu D., He Y.Q., Lan C.H., Xiao X., Wang B., Zou D.W., Wu J.M., Zhao Y.B., Dettmar P.W., Chen D.F., Yang M. Salivary Pepsin as an Intrinsic Marker for Diagnosis of Sub-types of Gastroesophageal Reflux Disease and Gastroesophageal Reflux Disease-related Disorders. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2020; 26(1): 74–84. DOI: 10.5056/jnm19032
 25. Broers C., Tack J., Pauwels A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 47(2): 176–191. DOI: 10.1111/apt.14416
 26. Ciorba A., Bianchini C., Zuolo M., Feo C.V. Upper aerodigestive tract disorders and gastro-oesophageal reflux disease. *World J. Clin. Cases.* 2015; 3(2): 102–111. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i2.102
 27. Vakil N. Salivary pepsin to diagnose GORD? *Gut.* 2015; 64(3): 361–362. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307485
 28. Johnston N., Ondrey F., Rosen R., Hurley B.P., Gould J., Allen J., DelGaudio J., Altman K.W. Airway reflux. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016; 1381(1): 5–13. DOI: 10.1111/nyas.13080
 29. Strugala V., Woodcock A.D., Dettmar P.W., Faruqi S., Morice A.H. Detection of pepsin in sputum: a rapid and objective measure of airways reflux. *Eur. Respir. J.* 2016; 47(1): 339–341. DOI: 10.1183/13993003.00827-2015
 30. de Bortoli N., Martinucci I., Bertani L., Russo S., Franchi R., Furnari M., Tolone S., Bodini G., Bolognesi V., Bellini M., Savarino V., Marchi S., Savarino E.V. Esophageal testing: What we have so far. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2016; 7(1): 72–85. DOI: 10.4291/wjgp.v7.i1.72

31. Du X., Wang F., Hu Z., Wu J., Wang Z., Yan C., Zhang C., Tang J. The diagnostic value of pepsin detection in saliva for gastro-esophageal reflux disease: a preliminary study from China. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17(1): 107. DOI: 10.1186/s12876-017-0667-9
32. Hayat J.O., Yazaki E., Moore A.T., Hicklin L., Dettmar P., Kang J.Y., Sifrim D. Objective detection of esophagopharyngeal reflux in patients with hoarseness and endoscopic signs of laryngeal inflammation. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48(4): 318–327. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000011
33. Spyridoulas A., Lillie S., Vyas A., Fowler S.J. Detecting laryngopharyngeal reflux in patients with upper airways symptoms: Symptoms, signs or salivary pepsin? *Respir. Med.* 2015; 109(8): 963–969. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.019
34. Ocak E., Kubat G., Yorulmaz İ. Immunoserologic pepsin detection in the saliva as a non-invasive rapid diagnostic test for laryngopharyngeal reflux. *Balkan. Med. J.* 2015; 32(1): 46–50. DOI: 10.5152/balkanmedj.2015.15824
35. Marshall S., McCann A.J., Samuels T.L., Blair A., Bonne V., Johnston N., Koufman J. Detection of pepsin and IL-8 in saliva of adult asthmatic patients. *J. Asthma. Allergy.* 2019; 12: 155–161. DOI: 10.2147/JAA.S205482

ВКЛАД АВТОРОВ

Горбань Е.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за ее аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Каменева Е.С.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за ее аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Горбань В.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за ее аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Gorban E.V.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Kameneva E.S.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Gorban V.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Горбань Елена Витальевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>

Каменева Елена Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3720-1346>

Горбань Виталий Васильевич* — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>

Контактная информация: e-mail: gorbanvv@mail.ru; тел.: +7 (988) 246-34-12;

ул. Инициативная, д. 7, г. Краснодар, 350087, Россия.

Elena V. Gorban — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Polyclinic Therapy with course of general medical practice (family medicine), Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>

Elena S. Kameneva — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Polyclinic Therapy with course of general medical practice (family medicine), Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3720-1346>

Vitaliy V. Gorban* — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Polyclinic Therapy with course of general medical practice (family medicine), Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>

Contact information: e-mail: gorbanvv@mail.ru; tel.: +7 (988) 246-34-12;

Initiativnaya str., 7, Krasnodar, 350087, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-29-41>

© Коллектив авторов, 2021

ОЦЕНКА МИКРОБИОТЫ РОТОГЛОТКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОЛИВАЛЕНТНЫМ ПИОБАКТЕРИОФАГОМ: НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ю.В. Мисюрина¹, М.В. Гаделия^{1,2,*}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Общество с ограниченной ответственностью
«Центр оториноларингологии — хирургия головы и шеи»
ул. Новосущёвская, д. 21, г. Москва, 127055, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. За последние годы отмечается возрастание частоты хронической патологии небных миндалин в 1,5–1,8 раза. Проблема выбора оптимального метода лечения хронического тонзиллита остается актуальной, несмотря на многочисленные исследования и оптимизацию лечебно-диагностического процесса.

Цель работы — провести анализ микрофлоры ротоглотки у пациентов с хроническим тонзиллитом при лечении поливалентным пиобактериофагом.

Методы. За период 2018–2021 гг. под наблюдением находились 126 пациентов с диагнозом «хронический тонзиллит, компенсированная форма». Оценивались качественные и количественные характеристики микрофлоры ротоглотки на момент включения в исследование, сразу после окончания курса лечения и через 3 месяца. Пациенты были разделены на 2 группы: в основной группе ($n = 65$) выполняли вакуумное промывание лакун небных миндалин на аппарате «Тонзиллор ММ», также назначался поливалентный пиобактериофаг; в группе сравнения ($n = 61$) выполняли только санацию лакун небных миндалин на аппарате «Тонзиллор ММ». В исследование включена контрольная группа здоровых добровольцев. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи метода хи-квадрат Пирсона, с применением статистической программы SPSS 23. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Сравнительный анализ количественных показателей персистенции отдельных представителей микробиоты слизистой оболочки миндалин (частота выделения, плотность микробной колонизации) показал у пациентов с хроническим тонзиллитом существенное увеличение представителей стафилококков, β -гемолитических стрептококков, энтеробактерий, грамотрицательных анаэробных бактерий, а также грибов в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Проведенное лечение положительно отразилось на состоянии микробиоты в сравнении с контрольной группой, однако лучший эффект установлен при применении поливалентного пиобактериофага. На основании микробиологического исследования отмечалась стабильность достигнутых результатов при динамическом наблюдении за пациентами. В группе пациентов, которым выполняли санацию на аппарате «Тонзиллор ММ», через 3 месяца наблюдается дисбиотическая картина 2–3-й степени у 47,5% (29 человек), а при использовании поливалентного пиобактериофага таких пациентов было 7,7% (5 человек) ($p < 0,01$).

Заключение. Таким образом, проведенное исследование свидетельствует об эффективности и целесообразности применения пиобактериофага для лечения хронического тонзиллита прежде всего с микрoэкологических позиций.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, миндалин, микрофлора, дисбиоз, поливалентный пиобактериофаг

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мисюринa Ю.В., Гаделия М.В. Оценка микробиоты ротоглотки у пациентов с хроническим тонзиллитом при лечении поливалентным пиобактериофагом: нерандомизированное экспериментальное клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(6): 29–41. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-29-41>

Поступила 19.07.2021

Принята после доработки 15.10.2021

Опубликована 28.12.2021

OROPHARYNGEAL MICROBIOTA PROFILING IN CHRONIC TONSILLITIS PATIENTS RECEIVING POLYVALENT PYOBACTERIOPHAGE: A NON-RANDOMISED EXPERIMENTAL CLINICAL TRIAL

Yuliya V. Misyurina¹, Maiya V. Gadeliya^{1,2,*}

¹ *Kuban State Medical University*

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² *Otorhinolaryngology Centre for Head and Neck Surgery LLC*

Novosushchevskaya str., 21, Moscow, 127055, Russia

ABSTRACT

Background. Recent years have witnessed a 1.5–1.8-fold growth of chronic palatine tonsillitis. Choosing optimal treatment remains relevant in this illness despite ample research and improvement in therapy and diagnosis.

Objectives. An analysis of oropharyngeal microflora in chronic tonsillitis patients receiving a polyvalent pyobacteriophage treatment.

Methods. A total of 126 patients diagnosed with compensated chronic tonsillitis were followed up over 2018–2021. Qualitative and quantitative traits of oropharyngeal microflora have been assessed at baseline, immediately upon completion and past 3 months of treatment. The patients were separated between two cohorts: the main one ($n = 65$) had palatine tonsil lacunae irrigation with a Tonsillor MM unit and received polyvalent pyobacteriophage, while the comparison cohort ($n = 61$) only had palatine tonsil lacunae sanitation with Tonsillor MM. The trial included a control healthy volunteers cohort. Pearson's chi-square method was used for statistical analyses with the SPSS 23 software. Statistical significance was obtained at $p < 0.05$.

Results. Quantitative comparisons of microbiotic strain persistence in tonsillar mucosa (isolation rate, microbial colonisation density) showed a significant prevalence of enterobacterial staphylococci and β -haemolytic streptococci, Gram-negative anaerobic bacteria and fungi in chronic tonsillitis patients compared to the control cohort ($p < 0.05$). Therapy positively impacted microbiota vs. control, but the best effect was observed with polyvalent pyobacteriophage. Microbiological assays in dynamic patient follow-up demonstrated stability of the results attained. The Tonsillor MM sanitation cohort revealed a 2–3 degree dysbiosis in 47.5% (29) patients in 3 months, while the polyvalent pyobacteriophage cohort only had 7.7% (5) such patients ($p < 0.01$).

Conclusion. The trial demonstrates efficacy and relevance of pyobacteriophage treatment in chronic tonsillitis, primarily at the microenvironmental level.

Keywords: chronic tonsillitis, tonsils, microflora, dysbiosis, polyvalent pyobacteriophage.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Misyurina Yu.V., Gadeliya M.V. Oropharyngeal microbiota profiling in chronic tonsillitis patients receiving polyvalent pyobacteriophage: A non-randomised experimental clinical trial. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(6): 29–41. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-29-41>

Submitted 19.07.2021

Revised 15.10.2021

Published 28.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время частота хронического тонзиллита (ХТ) остается высокой среди лор-патологии. По данным различных авторов, ХТ страдают от 12,5 до 22,1% населения, а доля среди всех хронических лор-заболеваний составляет от 22 до 40% [1–3]. За последние годы отмечается возрастание частоты хронической патологии небных миндалин в 1,5–1,8 раза. Проблема выбора оптимального метода лечения остается актуальной, несмотря на многочисленные исследования и оптимизацию лечебно-диагностического процесса [4].

Небные миндалины активно участвуют в формировании гуморального и местного иммунитета. Следовательно, их воспаление закономерно влечет за собой снижение функциональной активности, создает условия хронической персистенции инфекционного агента. Миндалины становятся резервуаром бактерий и местом перманентной сенсибилизации организма человека [5].

Лимфоэпителиальные образования рото- и носоглотки связаны с иммунитетом слизистых оболочек и называются «пограничная лимфоидная ткань». В настоящее время щадящее отношение к лимфоидной ткани является приоритетным направлением в лечении [6, 7]. Однако тонзилэктомия продолжает оставаться одной из самых распространенных хирургических операций, выполняемых отоларингологами за последние годы [8].

Таким образом, проблема выбора оптимального метода лечения ХТ и сегодня остается актуальной. Нарушение микробиоты слизистых оболочек миндалин играет значительную роль в патогенезе хронического тонзиллита [9]. Поэтому оценку эффективности различных способов лечения хронического тонзиллита следует проводить с учетом состояния микробиоты слизистых оболочек миндалин.

Цель работы — определение эффективности применения поливалентного пиобактериофага

по результатам количественных и качественных показателей микрофлоры ротоглотки у пациентов с хроническим тонзиллитом компенсированной формы для оптимизации консервативного лечения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено нерандомизированное экспериментальное клиническое исследование 126 пациентов, проходивших амбулаторное лечение на базе общества с ограниченной ответственностью (ООО) «Центр оториноларингологии — хирургия головы и шеи» (г. Москва). Также в исследование включены 34 условно здоровых добровольца, проходивших обязательную диспансеризацию согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 апреля 2021 г. № 404 н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

Критерии соответствия

Критерии включения

Для основной группы и группы сравнения — пациенты с диагностированным хроническим тонзиллитом компенсированной формы вне обострения в возрасте от 18 до 35 лет, подписавшие письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом. Для контрольной группы: пациенты без патологии небных миндалин в анамнезе, без сопутствующей патологии, острых воспалительных заболеваний дыхательной системы и полости рта, без наличия очагов хронической инфекции, подписавшие письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии невключения

Пациенты с хроническим тонзиллитом декомпенсированной формы, с заболеваниями щитовидной железы, онкологической патологией, возраст старше 35 и младше 18 лет, алкоголизм, наркомания.

Критерии исключения

Аллергические реакции на препараты исследования, острые воспалительные заболевания дыхательной системы и полости рта, нарушение пациентом выполнения рекомендаций врача.

Условия проведения

Отбор и обследование пациентов проводилось на базе ООО «Центр оториноларингологии — хирургия головы и шеи». Статистическая обработка полученных данных осуществлялась на кафедре лор-болезней ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Продолжительность исследования

Включение в исследование, обследование, лечение и анализ полученных данных пациентов проводились с октября с 2018 по май 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

В основной группе санация лакун небных миндалин проводилась на аппарате «Тонзиллор ММ» с воздействием низкочастотного ультразвука ежедневно № 10. Применяли аппликатор для небных миндалин со сменной воронкой на конце и волновод со скошенным торцом. Каждую миндалину подвергали воздействию низкочастотной ультразвуковой волной через стерильную воду в течение 30 секунд, при этом давление в воронке аппликатора было 0,3 мг/см². Каждому пациенту назначались ирригации поливалентным пиобактериофагом по 10 мл 3 раза в день на каждую небную миндалину с последующим проглатыванием. Курс лечения составлял 14 дней. Во второй группе сравнения пациентам проводилась только санация лакун небных миндалин на аппарате «Тонзиллор ММ» № 10 ежедневно без применения поливалентного пиобактериофага.

Исходы исследования**Основной исход исследования**

Оценивались качественные и количественные характеристики микрофлоры ротоглотки на момент включения в исследование и через 3 месяца после проведенного лечения.

Дополнительный исход исследования

Дополнительные исходы дизайном исследования не предусмотрены.

Анализ в подгруппах

Пациенты с хроническим тонзиллитом компенсированной формы в стадии ремиссии были разделены на 2 группы методом случайной выборки

в зависимости от назначенного лечения. Первую основную группу ($n = 67$) составили пациенты, которым выполнялась санация лакун небных миндалин на аппарате «Тонзиллор ММ», озвучивание проводилось через стерильную воду, также назначался поливалентный пиобактериофаг. Во второй группе сравнения ($n = 62$) наблюдаемым выполнялась санация лакун небных миндалин на аппарате «Тонзиллор ММ», озвучивание через стерильную воду без применения поливалентного пиобактериофага. 3 пациента были исключены из исследования по причине нарушения рекомендаций врача (2 — в основной группе, 1 — в группе сравнения). Таким образом, в анализ были включены результаты обследования 65 пациентов в основной группе и 61 пациента в группе сравнения.

Также в исследование включена контрольная группа здоровых добровольцев без патологии небных миндалин в анамнезе, без сопутствующей патологии, острых воспалительных заболеваний дыхательной системы и полости рта, без наличия очагов хронической инфекции.

Методы регистрации исходов

Всем пациентам, включенным в исследование, был проведен осмотр лор-органов, оценены общеклинические лабораторные показатели (клинический анализ крови, антистрептолизин-О, С-реактивный белок, ревматоидный фактор), а также взят мазок на аэробную и факультативно-анаэробную бактериальную флору с определением чувствительности к расширенному спектру антимикробных препаратов и бактериофагам. Забор материала производился натошак зондом, плотно прижимая его к поверхности небных миндалин, в коллектор с транспортной средой Amies с углем. Посев на микрофлору выполнялся с использованием селективных хромогенных питательных сред (колумбийский агар с кровью, солевой агар, среда Сабуро), обогащенных ростовыми факторами, производства BIO-RAD (США) и автоматической идентификацией выделенных микроорганизмов методом масс-спектрометрии MALDI-TOF на анализаторе VITEK MS (Biomerieux, Франция). Определение чувствительности к антибиотикам и бактериофагам выполнялось классическим диско-диффузионным методом с автоматическим считыванием результата на анализаторе Adagio (BIO-RAD, США).

Для комплексной оценки микробиоты небных миндалин по степени дисбиоза использовали критерии, предложенные А.С. Журавлевым и соавт., 2014 г.¹

¹ Журавлев А.С., Мани Х., Демина Е.В. Особенности противомикробных эффектов различных способов лечения больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2014; 1 (62): 99–104.

Таблица 1. Критерии, характеризующие микробиоценоз небных миндалин

Table 1. States of tonsillar microbiotic structure

Микроорганизмы	Кол-во микроорганизмов при дисбиотических нарушениях, lg КОЕ/г			
	эубиоз	дисбиоз 1-й ст.	дисбиоз 2-й ст.	дисбиоз 3-й ст.
Аутохтонные бактерии	<6,0	>6,0	3,0–8,0	<4,0
Гноеродные кокки	-	<4,0	>4,0	>6,0
Аллохтонные бактерии	-	-	<4,0	>4,0
Дрожжеподобные и плесневые грибы	-	-	<4,0	>4,0

Статистический анализ

Принципы расчета статистической выборки

Предварительный расчет выборки не проводился.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных полученных результатов исследования проводилась с помощью методов хи-квадрат Пирсона, Фридмана, Манна — Уитни, Краскела — Уоллиса, с использованием статистической программы SPSS 23. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Сравнение по половому составу было выполнено с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона анализом произвольных таблиц сопряженности.

Для сравнения количественных показателей (возраст) применяли непараметрический критерий Краскела — Уоллиса. Для сравнительного анализа в исследуемых группах применяли непараметрический критерий Манна — Уитни и Краскелла — Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Группы были однородны по полу и возрасту (рис. 1, 2). Количество женщин основной группы составило 46,2% ($n = 30$), мужчин — 53,8% ($n = 35$). Средний возраст женщин составил $26,2 \pm 6,1$ года, мужчин — $27,3 \pm 4,1$ года.

В группе сравнения женщин — 54,1% ($n = 33$), мужчин — 45,9% ($n = 28$). Средний возраст женщин — 26,7 года, мужчин — 27,1 года. В контрольной группе женщин — 58,8% ($n = 20$), средний возраст — 26,8 года, мужчин — 41,2% ($n = 14$), средний возраст — 27,4 года. Дизайн исследования представлен на рис. 3.

Основные результаты исследования

В процессе работы в группах с хроническим тонзиллитом (ХТ) нами было идентифицировано 16 различных микроорганизмов с поверхности слизистой оболочки небных миндалин. Видовой состав микроорганизмов слизистых оболочек миндалин обследованных пациентов значимо ($p < 0,05$) отличался от показателей контрольной группы (табл. 2).

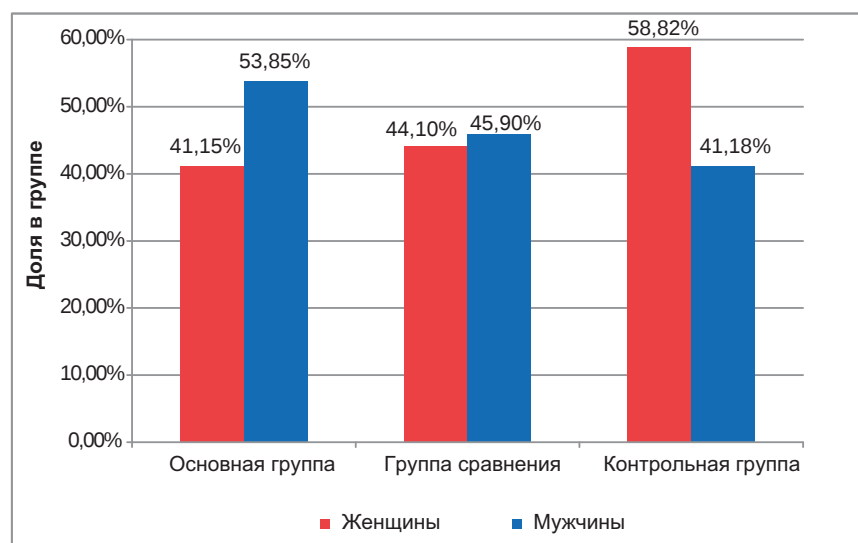


Рис. 1. Гендерные доли в исследуемых группах.

Fig. 1. Cohort gender structure.

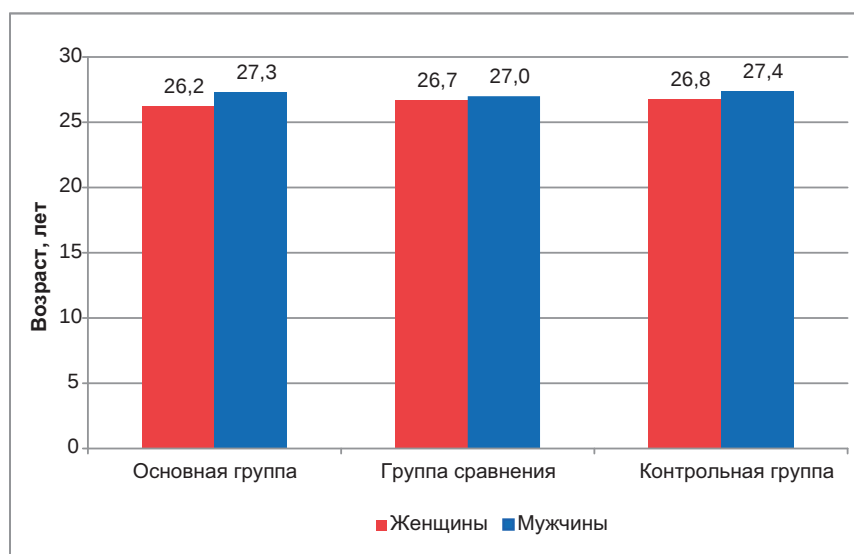


Рис. 2. Средний возраст мужчин и женщин в исследуемых группах.
Fig. 2. Mean gender age in study cohorts.



Рис. 3. Схема проведения исследования.
Fig. 3. Experimental design.

У пациентов с ХТ изучаемый биотоп активно колонизировали представители *Streptococcus pyogenes* в группе 1 — 61,5% (40 пациентов) и в группе 2 — 60,7% (37 пациентов), *Staphylococcus aureus* в группе 1 — у 43,1% (28 пациентов) и в группе 2 — у 42,6% (26 пациентов). В группах пациентов с ХТ энтерокок-

ков, которых в настоящее время рассматривают как этиологический фактор гнойно-воспалительных заболеваний, персистировали в 2 раза чаще, чем в контрольной группе.

Выявлен расширенный видовой состав микрофлоры слизистых оболочек миндалин при ХТ за счет представителей моракселл, стомато-

Таблица 2. Видовой состав бактериологического посева на микрофлору из ротоглотки у пациентов в исследуемых группах на момент включения**Table 2.** Baseline species composition of oropharyngeal microflora inoculates in study cohorts

Представители микроорганизмов	Основная группа (n = 65)		Группа сравнения (n = 61)		Контрольная группа (n = 34)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	40	61,5*	37	60,7*	2	5,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	28	43,1*	26	42,6*	0	0,0
<i>Neisseria spp.</i>	27	41,5	26	42,6	12	35,3
<i>Enterococcus spp.</i>	25	38,5*	24	39,3*	6	17,6
<i>Haemophilus spp.</i>	20	30,8*	19	31,1*	5	14,7
<i>Moraxella spp.</i>	12	18,5*	10	16,4*	0	0,0
<i>Fusobacterium spp.</i>	8	12,3*	7	11,5*	10	29,4
<i>Candida spp.</i>	8	12,3*	8	13,1*	8	23,5
<i>Corynebacterium spp.</i>	5	7,7*	4	6,6*	6	17,6
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	6	9,2*	5	8,2*	0	0,0
<i>Veillonella spp.</i>	5	7,7*	5	8,2*	14	41,2
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	10	15,4*	9	14,8*	0	0,0
<i>Lactobacillus spp.</i>	10	15,4*	8	13,1*	0	0,0
<i>Bacteroides spp.</i>	4	6,2*	4	6,6*	0	0,0
<i>Stomatococcus spp.</i>	7	10,8*	6	9,8*	0	0,0
<i>Aerococcus viridans</i>	5	7,7*	4	6,6*	10	29,4

Примечание: ¹ — *Enterobacteriaceae* — представители родов *Klebsiella*, *Citrobacter* и *Escherichia coli*; * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой.

Note: ¹ — *Enterobacteriaceae* — *Klebsiella*, *Citrobacter* genera and *Escherichia coli*; * — statistical significance ($p < 0.05$) vs. control cohort.

кокков, грамотрицательных анаэробов, энтеробактерий и грибов. При этом следует отметить снижение частоты выделения представителей резидентной микрофлоры (коринебактерии, аэрококки, лактобактерии), которые присущи данной микробиоте в группе контроля.

Анализ плотности колонизации грамположительными кокками также позволил выявить значительные отличия от значений, полученных в контрольной группе, $p < 0,05$ (табл. 3).

По данным ряда авторов, при снижении количества лактобацилл в микробиоте патогенные свойства стафилококков и энтеробактерий растут. Эта тенденция прогрессирует при наличии ХТ² [10, 11].

При изменении видового и/или количественного состава физиологической микрофлоры различных биотопов возникает состояние дисбиоза. К развитию и прогрессированию стоматологических и воспалительных лор-заболеваний приводит дисбиоз слизистой оболочки органов полости рта и глотки вследствие нарушения колонизационной резистентности и расстройств местного иммунитета [12, 13].

Нами установлено, что микробиота слизистых оболочек небных миндалин состояла из многокомпонентных ассоциаций аэробной, факультативно-анаэробной и анаэробной микрофлоры.

Полученные результаты совпадают с данными других авторов. Необходимо отметить, что ряд авторов основное значение в патогенезе ХТ предоставляет *Str. pyogenes* [13, 14], а другие авторы — *S. aureus* [15]. Несмотря на существующие разногласия, все авторы сходятся во мнении о доминантной роли гемолитической стрептококковой инфекции в патогенезе ХТ.

В настоящем исследовании установлено, что уменьшение титра нормальной микрофлоры зависит от роста количества патогенных бактерий и грибов. Это свидетельствовало об усилении дисбиотических нарушений. До проведения лечения эубиотическое состояние микробиоценоза поверхностей небных миндалин не зарегистрировано ни у одного пациента в противовес контрольной группе, где нормоценоз диагностирован у 88,2% обследованных ($p < 0,001$). У 61,7% больных состояние

² Wade W., Thompson H., Rybalka A., Vartoukian S. Uncultured Members of the Oral Microbiome. *J. Calif. Dent. Assoc.* 2016; 44 (7): 447–456.

Таблица 3. Плотность микробной колонизации на слизистой оболочке небных миндалин на момент включения в исследование**Table 3.** Baseline microbial colonisation density on palatine tonsillar mucosa

Представители микроорганизмов	Основная группа (n = 65)	Группа сравнения (n = 61)	Контрольная группа (n = 34)
	lg KOE/r (M ± m)		
<i>Str. pyogenes</i>	7,6 ± 0,3*	7,8 ± 0,4*	4,5 ± 0,2
<i>S. aureus</i>	6,5 ± 0,4*	6,8 ± 0,3*	0
<i>Neisseria spp.</i>	8,4 ± 0,4*	8,3 ± 0,7*	4,6 ± 0,3
<i>Enterococcus spp.</i>	6,7 ± 0,9*	6,8 ± 0,8	3,5 ± 0,3
<i>Haemophilus spp.</i>	8,3 ± 0,4*	8,4 ± 0,6*	3,9 ± 0,3
<i>Moraxella spp.</i>	7,5 ± 0,6	7,3 ± 0,5	0
<i>Fusobacterium spp.</i>	3,2 ± 0,2	3,4 ± 0,3	0
<i>Candida spp.</i>	3,3 ± 0,2	3,5 ± 0,4	0
<i>Corynebacterium spp.</i>	4,4 ± 0,6	4,3 ± 0,5	4,1 ± 0,6
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	3,4 ± 0,4	3,6 ± 0,5	3,5 ± 0,4
<i>Veillonella spp.</i>	3,6 ± 0,3	3,8 ± 0,4	3,5 ± 0,2
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	3,2 ± 0,3	3,3 ± 0,1	3,2 ± 0,2
<i>Lactobacillus spp.</i>	3,4 ± 0,2	3,5 ± 0,5	3,6 ± 0,4
<i>Bacteroides spp.</i>	3,6 ± 0,4	3,5 ± 0,8	0
<i>Stomatococcus spp.</i>	4,1 ± 0,9	4,2 ± 0,4	0
<i>Aerococcus viridans</i>	3,7 ± 0,2	3,6 ± 0,3	3,8 ± 0,2

Примечание: ¹ — *Enterobacteriaceae* — представители родов *Klebsiella*, *Citrobacter* и *E. coli*; * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой.

Note: ¹ — *Enterobacteriaceae* — *Klebsiella*, *Citrobacter* genera and *Escherichia coli*; * — statistical significance ($p < 0.05$) vs. control cohort.

микрoэкологии обследованного биотопа соответствовало критериям дисбиоза 2-й степени (табл. 4).

Видовой состав микробиоты небных миндалин у пациентов групп 1 и 2 через 3 месяца после лечения изменялся незначительно. До санации выявляли 16 видов микроорганизмов, после санации — 12. Однако наблюдалось значительное изменение плотности микробной колонизации.

Проведенное лечение в группах с ХТ оказало положительное влияние на микробиоценоз изучаемого биотопа в сравнении как с исходными показателями, так и с показателями контрольной группы ($p < 0,05$). При этом лучшие результаты выявлены в группе 1, т.е. применение пиобактериофага в 2,7 раз чаще приводило к селективному противомикробному действию, чем санация на аппарате «Тонзиллор ММ» ($p < 0,01$). Это подтверждает статистически значимое ($p < 0,05$) снижение популяционного уровня *Str. pyogenes*, *S. aureus*, некоторых видов энтеробактерий. Эффективность применения пиобактериофага в терапии хронического тонзиллита наглядно подтверждается результатами, которые были получены через 3 месяца после лечения (рис. 4).

Удельный вес пациентов, у которых через 3 месяца после лечения сохранились дисбиотическая картина 2–3-й степени при санации на аппарате «Тонзиллор ММ», составил 47,5% (29 человек), а при использовании пиобактериофага таких пациентов было 7,7% (5 человек) ($p < 0,01$).

На слизистых оболочках миндалин в группе, где использовался пиобактериофаг, не выявлена персистенция энтеробактерий, облигатных анаэробных бактерий. Напротив, частота выделения и плотность популяции представителей автохтонной микрофлоры (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *A. viridans*, *Corynebacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*) возрастала в 2,6–4,3 раза ($p < 0,05$). У пациентов группы 2, наоборот, в динамике отмечалось ухудшение микробиологической картины, проявившееся в изменении соотношения грамположительных и грамотрицательных аллохтонных бактерий в сторону увеличения плотности популяции последних, а также повышении удельного веса изолятов дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Эубиотическое состояние микробиоты после санации на аппарате «Тонзиллор ММ» выявлено у 19,7% пациентов, тогда как в группе 1 нормоценоз диагностировали у 63,1% обследованных ($p < 0,001$).

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты дизайном исследования не предусмотрены и не выявлялись.

Нежелательные явления

Не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ**Резюме основного результата исследования**

Проведенное исследование свидетельствует об эффективности и целесообразности применения пиобактериофага для лечения хронического тонзиллита прежде всего с микробиологических позиций.

Обсуждение основного результата исследования

Местный состав микроорганизмов способен меняться с течением времени, однако среди

наиболее агрессивных и распространенных инфекционных агентов выделяют стрептококки, стафилококки, различные вирусы, реже — хламидии и микоплазмы. Ведущим этиологическим фактором является β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), который обнаруживают примерно в 30–60% случаев при установленном диагнозе ХТ. Однако в последнее время изменилось отношение к факторам патогенности БГСА в связи с обнаружением его способности формировать биопленки, причем в условиях *in vitro* была доказана их чрезвычайная антибактериальная резистентность [16].

В норме представители микрофлоры ротоглотки человека являются сапрофитами или условно-патогенными микроорганизмами. Последние в зависимости от внешних и внутренних факторов могут изменять свои функции и становиться причиной развития и существования неспецифического инфекционного процесса [17]. Поэтому на сегодня

Таблица 4. Состояние микробиоты слизистых оболочек миндалин через 3 месяца

Table 4. Microbiotic state of tonsillar mucosa past 3 months

Состояние микробиоты	Основная группа (n = 65)		Группа сравнения (n = 61)		Контрольная группа (n = 34)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эубиоз	42	64,6	6	9,8	31	91,2
Дисбиоз 1-й степени	18	27,7	26	42,6	3	8,8
Дисбиоз 2-й степени	5	7,7	24	39,3	0	0,0
Дисбиоз 3-й степени	0	0,0	5	8,2	0	0,0

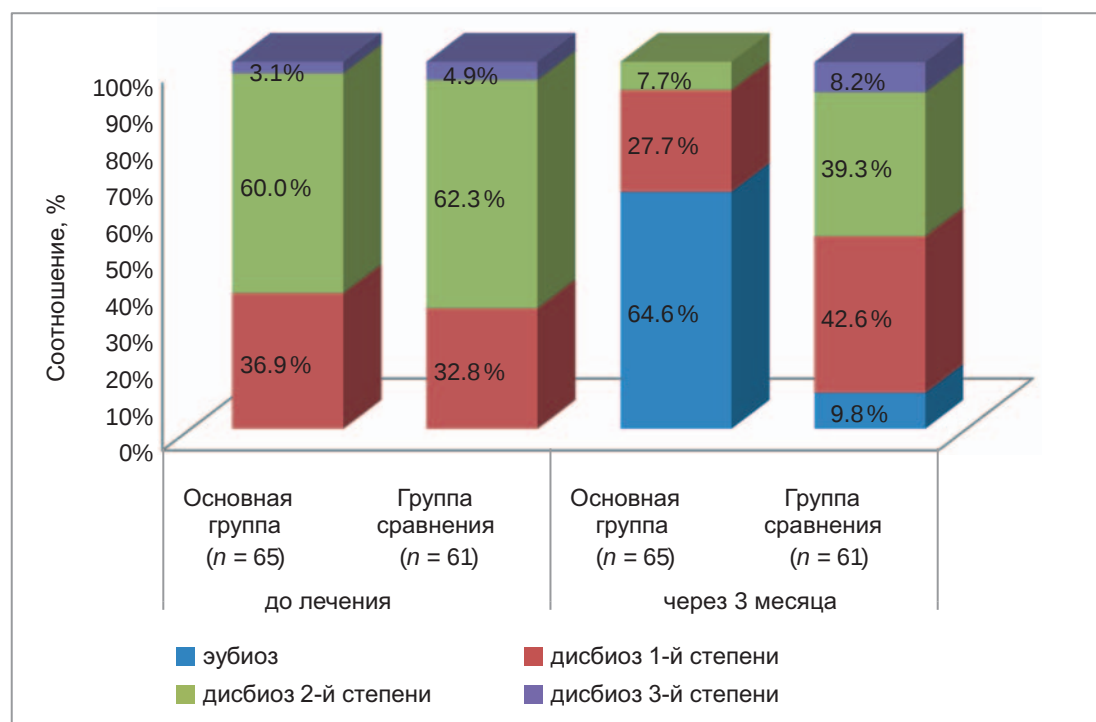


Рис. 4. Динамика состояния микробиоты слизистых оболочек небных миндалин.

Fig. 4. Microbiotic dynamics of palatine tonsillar mucosa.

остаётся актуальным вопрос о трактовке результатов микробиологического исследования в его количественном и качественном аспекте, особенно в случаях микробных ассоциаций.

Проведенное лечение в группах с ХТ оказало положительное влияние на микробиоценоз изучаемого биотопа в сравнении как с исходными показателями, так и с показателями контрольной группы ($p < 0,05$). При этом лучшие результаты выявлены в группе 1, т.е. применение пиобактериофага в 2,7 раз чаще приводило к селективному противомикробному действию, чем санация на аппарате «Тонзиллор ММ» ($p < 0,01$). Это подтверждает статистически значимое ($p < 0,05$) снижение популяционного уровня *Str. pyogenes*, *S. aureus*, некоторых видов энтеробактерий.

Ограничения исследования

Небольшой объем выборки исследования не позволяет уверенно экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ количественных показателей персистенции отдельных представителей микробиоты слизистой оболочки миндалин (частота выделения, плотность микробной колонизации) показал у пациентов с хроническим тонзиллитом существенное увеличение представителей стафилококков, β -гемолитических стрептококков, грамотрицательных анаэробных бактерий, энтеробактерий, а также грибов в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

Проведенное лечение положительно отразилось на состоянии микробиоты в сравнении с контрольной группой, однако лучший эффект установлен при применении поливалентного пиобактериофага. На основании микробиологического исследования отмечалась стабильность достигнутых результатов при динамическом наблюдении за пациентами. В группе пациентов, которым выполняли санацию на аппарате «Тонзиллор ММ», через 3 месяца наблюдается дисбиотическая картина 2–3-й степени у 47,5% (29 человек), а при использовании пиобактериофага таких пациентов было 7,7% (5 человек) ($p < 0,01$).

офага таких пациентов было 7,7% (5 человек) ($p < 0,01$).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 71 от 23.11.2018 г. Перед началом исследования все пациентки подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 71 of 23.11.2018. All patients provided a free written informed consent to participate in the trial.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность кафедре лор-болезней ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и клинике оториноларингологии-хирургия головы и шеи за предоставленные материалы и сотрудничество.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are thankful to the Chair of ENT Diseases of Kuban State Medical University and Otorhinolaryngology Centre for Head and Neck Surgery for providing materials and collaboration.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисова О.Ю., Алешкин В.А., Пименова А.С., Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Шадрин Г.Б., Товмасын А.С., Ефимов Б.А., Кафарская Л.И. Микробный состав микрофлоры ротоглотки у больных с тонзиллярной патологией. *Инфекция и иммунитет*. 2015; 5(3): 225–232. DOI: 10.15789/2220-7619-2015-3-225-232
2. Цыркунов В.М., Рыбак Н.А., Васильев А.В., Рыбак Р.Ф. Микробиологические и морфологические аспекты хронического тонзиллита. *Инфекционные болезни*. 2016; 14(1): 42–47. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-1-42-47
3. Начаров П., Рязанцев С. Этиологическая и патогенетическая диагностика хроническо-

- го тонзиллита. *Врач.* 2018; 29(3): 26–29. DOI: 10.29296/25877305-2018-03-06
4. Choi D.H., Park J., Choi J.K., Lee K.E., Lee W.H., Yang J., Lee J.Y., Park Y.J., Oh C., Won H.R., Koo B.S., Chang J.W., Park Y.S. Association between the microbiomes of tonsil and saliva samples isolated from pediatric patients subjected to tonsillectomy for the treatment of tonsillar hyperplasia. *Exp. Mol. Med.* 2020; 52(9): 1564–1573. DOI: 10.1038/s12276-020-00487-6
 5. Alasil S.M., Omar R., Ismail S., Yusof M.Y., Dhabaan G.N., Abdulla M.A. Evidence of Bacterial Biofilms among Infected and Hypertrophied Tonsils in Correlation with the Microbiology, Histopathology, and Clinical Symptoms of Tonsillar Diseases. *Int. J. Otolaryngol.* 2013; 2013: 408238. DOI: 10.1155/2013/408238
 6. Vestby L.K., Grønseth T., Simm R., Nesse L.L. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9(2): 59. DOI: 10.3390/antibiotics9020059
 7. Abu Bakar M., McKimm J., Haque S.Z., Majumder M.A.A., Haque M. Chronic tonsillitis and biofilms: a brief overview of treatment modalities. *J. Inflamm. Res.* 2018; 11: 329–337. DOI: 10.2147/JIR.S162486.
 8. Нестерова, А.А., Вермиенко В.В. Особенности лакунарного микробиома при хроническом тонзиллите у больных с гастроэзофагеальным рефлюксом. *Российская оториноларингология.* 2018; 92(1): 85–92. DOI: 10.18692/1810-4800-2018-1-85-92
 9. Cho S.W., Yang S.K. What Does the Microbiome in the Tonsil Tell Us? *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2021; 14(3): 247–248. DOI: 10.21053/ceo.2021.01074
 10. Tansirichaiya S., Reynolds L.J., Roberts A.P. Functional Metagenomic Screening for Antimicrobial Resistance in the Oral Microbiome. *Methods. Mol. Biol.* 2021; 2327: 31–50. DOI: 10.1007/978-1-0716-1518-8_3
 11. Iuchi H., Ohori J., Kiyama S., Imuta N., Nishi J., Kuro-no Y., Yamashita M. Effectiveness of antibacterial agents against cell-invading bacteria such as *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae*. *BMC Microbiol.* 2021; 21(1): 148. DOI: 10.1186/s12866-021-02217-y
 12. Dumre S.P., Sapkota K., Adhikari N., Acharya D., Karki M., Bista S., Basanyat S.R., Joshi S.K. Asymptomatic throat carriage rate and antimicrobial resistance pattern of *Streptococcus pyogenes* in Nepalese school children. *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ).* 2009; 7(28): 392–396. DOI: 10.3126/kumj.v7i4.2760
 13. Brietzke S.E., Andreoli S.M. Systematic Review and Meta-analysis of the Change in Pharyngeal Bacterial Cultures After Pediatric Tonsillectomy. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2021; 164(2): 264–270. DOI: 10.1177/0194599820944907
 14. Fischetti V.A., Dale J.B. One More Disguise in the Stealth Behavior of *Streptococcus pyogenes*. *mBio.* 2016; 7(3): e00661-16. DOI: 10.1128/mBio.00661-16
 15. Davies F.J., Olme C., Lynskey N.N., Turner C.E., Sri-skandan S. Streptococcal superantigen-induced expansion of human tonsil T cells leads to altered T follicular helper cell phenotype, B cell death and reduced immunoglobulin release. *Clin. Exp. Immunol.* 2019; 197(1): 83–94. DOI: 10.1111/cei.13282
 16. Fiedler T., Köller T., Kreikemeyer B. *Streptococcus pyogenes* biofilms-formation, biology, and clinical relevance. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2015; 5: 15. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00015
 17. Лавренова Г.В., Карпищенко С.А., Шахназаров А.Э., Муратова Е.И. Роль лимфодренажной терапии в комплексном лечении хронического тонзиллита. *Folia Otorhinolaryngologiae Et Pathologiae Respiratoriae.* 2019; 25(1): 108–112. DOI: 10.33848/foliorl23103825-2019-25-1-108-112

REFERENCES

1. Borisova O.Yu., Aleshkin V.A., Pimenova A.S., Kravkov A.I., Kunelskaya N.L., Gurov A.V., Shadrin G.B., Tovmasyan A.S., Efimov B.A., Kafarskaya L.I. Microbial landscape of microflora of a pharynx at patients with tonsillitis pathology. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2015; 5(3): 225–232 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15789/2220-7619-2015-3-225-232
2. Tsykunov V.M., Rybak N.A., Vasilev A.V., Rybak R.F. Microbiological and morphological aspects of chronic tonsillitis. *Infekcionnye Bolezni.* 2016; 14(1): 42–47 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20953/1729-9225-2016-1-42-47
3. Nacharov P., Ryazantsev S. Etiologic and pathogenetic diagnosis of chronic tonsillitis. *Vrach.* 2018; 29(3): 26–29 (In Russ., English abstract). DOI: 10.29296/25877305-2018-03-06
4. Choi D.H., Park J., Choi J.K., Lee K.E., Lee W.H., Yang J., Lee J.Y., Park Y.J., Oh C., Won H.R., Koo B.S., Chang J.W., Park Y.S. Association between the microbiomes of tonsil and saliva samples isolated from pediatric patients subjected to tonsillectomy for the treatment of tonsillar hyperplasia. *Exp. Mol. Med.* 2020; 52(9): 1564–1573. DOI: 10.1038/s12276-020-00487-6
5. Alasil S.M., Omar R., Ismail S., Yusof M.Y., Dhabaan G.N., Abdulla M.A. Evidence of Bacterial Biofilms among Infected and Hypertrophied Tonsils in Correlation with the Microbiology, Histopathology, and Clinical Symptoms of Tonsillar Diseases. *Int. J. Otolaryngol.* 2013; 2013: 408238. DOI: 10.1155/2013/408238
6. Vestby L.K., Grønseth T., Simm R., Nesse L.L. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9(2): 59. DOI: 10.3390/antibiotics9020059
7. Abu Bakar M., McKimm J., Haque S.Z., Majumder M.A.A., Haque M. Chronic tonsillitis and biofilms: a brief overview of treatment modalities. *J. Inflamm. Res.* 2018; 11: 329–337. DOI: 10.2147/JIR.S162486.

8. Nesterova A.A., Vermienko V.V. The specific features of lacunar microbiome in the patients with chronic tonsillitis and gastroesophageal reflux disease. *Russian Otorhinolaryngology*. 2018; 92(1): 85–92 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18692/1810-4800-2018-1-85-92
9. Cho S.W., Yang S.K. What Does the Microbiome in the Tonsil Tell Us? *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2021; 14(3): 247–248. DOI: 10.21053/ceo.2021.01074
10. Tansirichaiya S., Reynolds L.J., Roberts A.P. Functional Metagenomic Screening for Antimicrobial Resistance in the Oral Microbiome. *Methods. Mol. Biol.* 2021; 2327: 31–50. DOI: 10.1007/978-1-0716-1518-8_3
11. Iuchi H., Ohori J., Kiyama S., Imuta N., Nishi J., Kurohno Y., Yamashita M. Effectiveness of antibacterial agents against cell-invading bacteria such as *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae*. *BMC Microbiol.* 2021; 21(1): 148. DOI: 10.1186/s12866-021-02217-y
12. Dumre S.P., Sapkota K., Adhikari N., Acharya D., Karki M., Bista S., Basanyat S.R., Joshi S.K. Asymptomatic throat carriage rate and antimicrobial resistance pattern of *Streptococcus pyogenes* in Nepalese school children. *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ)*. 2009; 7(28): 392–396. DOI: 10.3126/kumj.v7i4.2760
13. Brietzke S.E., Andreoli S.M. Systematic Review and Meta-analysis of the Change in Pharyngeal Bacterial Cultures After Pediatric Tonsillectomy. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2021; 164(2): 264–270. DOI: 10.1177/0194599820944907
14. Fischetti V.A., Dale J.B. One More Disguise in the Stealth Behavior of *Streptococcus pyogenes*. *mBio*. 2016; 7(3): e00661-16. DOI: 10.1128/mBio.00661-16
15. Davies F.J., Olme C., Lynskey N.N., Turner C.E., Srisakandan S. Streptococcal superantigen-induced expansion of human tonsil T cells leads to altered T follicular helper cell phenotype, B cell death and reduced immunoglobulin release. *Clin. Exp. Immunol.* 2019; 197(1): 83–94. DOI: 10.1111/cei.13282
16. Fiedler T., Köller T., Kreikemeyer B. *Streptococcus pyogenes* biofilms-formation, biology, and clinical relevance. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2015; 5: 15. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00015
17. Lavrenova G.V., Karpishchenko S.A., Shahnazarov A.E., Muratova E.I. The role of lymphatic drainage therapy in complex treatment of chronic tonsillitis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019; 25(1): 108–112 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33848/foliorl23103825-2019-25-1-108-112

ВКЛАД АВТОРОВ

Мисюрин Ю.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Гаделия М.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, аппаратных и расходных материалов для проведения лечения.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Misyurina Yu.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Gadeliya M.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Resource support of research — provision of patients, equipment and consumables for treatment.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мисюрина Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук; доцент кафедры лор-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3868-8376>

Гаделия Майя Вячеславовна* — аспирант кафедры лор-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; лор, сурдолог общества с ограниченной ответственностью «Центр оториноларингологии — хирургия головы и шеи».

<https://orcid.org/0000-0003-2226-2119>

Контактная информация: e-mail: maya.gadeliya@gmail.com; тел.: +7 (918) 235-99-99;

ул. Александра Берлизова, д. 90, г. Краснодар, 350900, Россия.

Yuliya V. Misyurina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of ENT Diseases, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3868-8376>

Maiya V. Gadeliya* — Postgraduate Student, Chair of ENT Diseases, Kuban State Medical University; Physician (ENT), Audiologist, Otorhinolaryngology Centre for Head and Neck Surgery LLC.

<https://orcid.org/0000-0003-2226-2119>

Contact information: e-mail: maya.gadeliya@gmail.com; tel.: +7 (918) 235-99-99;

Aleksandra Berlizova str., 90, Krasnodar, 350900, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

КОМПЛЕКСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ВЫЯВЛЕНИИ Фолликулярных неоплазий щитовидной железы: ретроспективное когортное исследование

Л.А. Тимофеева^{1,2,*}, Ю.К. Александров³, М.А. Юсова¹, Т.Н. Алешина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Московский просп., д. 15, г. Чебоксары, 428015, Россия

² Автономное учреждение Чувашской Республики «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики ул. Федора Гладкова, д. 23, г. Чебоксары, 428020, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. Революционная, д. 5, 150000, г. Ярославль, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время отсутствует обоснованная тактика диагностики фолликулярных неоплазий щитовидной железы. Приоритетными методами «первой линии» являются методы лучевой диагностики, возможности которых отличаются, поэтому их использование должно быть регламентировано.

Цель исследования — оценка эффективности мультипараметрического ультразвукового исследования (УЗИ), соноэластографии (СЭГ) и радионуклидной сцинтиграфии (РНС) при диагностике фолликулярных новообразований щитовидной железы (ФНО ЩЖ).

Методы. Проанализированы результаты предоперационного обследования 222 больных с ФНО ЩЖ (86 пациентов с фолликулярной аденомой ЩЖ (ФАЩЖ) и 136 — с фолликулярным раком ЩЖ (ФРЩЖ), которым затем были выполнены операции. В работе выполнен статистический анализ ретроспективных данных: УЗИ в В-режиме, цветовое доплеровское картирование (ЦДК), энергетическое доплеровское картирование (ЭДК), соноэластография, сцинтиграфия с ^{99m}Tc-пертехнетатом.

Результаты. Получены новые данные об особенностях ФНО ЩЖ. В частности, сравнение параметров ФАЩЖ и ФРЩЖ показало, что не существует признаков УЗИ, достоверно определяющих принадлежность узла к ФАЩЖ или ФРЩЖ. Применение отечественной системы TI-RADS показало, что она обладает хорошим диагностическим потенциалом, Чувствительность TI-RADS при ФНО ЩЖ составила 89,55%, специфичность — 77,58%, точность — 83,52%. При СЭГ картина ФНО ЩЖ отличалась пестрой цветовой гаммой и «мозаичностью» окрашивания. Показатель модуля Юнга при ФАЩЖ оказался $27,5 \pm 7,1$ кПа, при ФРЩЖ отмечены более высокие показатели «жесткости» ($62,1 \pm 12,1$ кПа), что указывало на большую вероятность злокачественного процесса. Результаты сцинтиграфии показали на ее невысокие возможности при диагностике ФНО ЩЖ (чувствительность — 86,67%, специфичность — 48,08%, точность — 56,72%). Показатель AUC (0,617) говорит об ограниченных возможностях метода в дифференциальной диагностике ФНО ЩЖ, в основном при гиперфункционирующих узлах. На основании полученных данных был создан оригинальный

алгоритм использования методов лучевой диагностики в дифференциальной диагностике ФНО ЩЖ.

Заключение. При подозрении на ФНО ЩЖ необходимо использование нескольких методов лучевой диагностики. Методом «первой линии» является мультипараметрическое УЗИ, позволяющее выявить в В-режиме приоритетные признаки и ультразвуковые симптомокомплексы ФНО ЩЖ. Соноэластография является методом «второй» очереди при сомнительных случаях, требующих дополнительного уточнения структуры (жесткость) оцениваемого узла ЩЖ. Сцинтиграфия в отличие от СЭГ оценивает функциональные особенности узла ЩЖ, поэтому имеет ограниченные показания, что также важно, учитывая эту особенность части ФНО ЩЖ.

Ключевые слова: фолликулярное новообразование, щитовидная железа, ультразвуковое исследование, радионуклидная сцинтиграфия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тимофеева Л.А., Александров Ю.К., Юсова М.А., Алешина Т.Н. Комплексное применение методов лучевой диагностики в выявлении фолликулярных неоплазий щитовидной железы: ретроспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(6): 42–58. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-42-58>

Поступила 18.07.2021

Принята после доработки 20.10.2021

Опубликована 28.12.2021

INTEGRATED APPROACH TO RADIODIAGNOSIS OF FOLLICULAR THYROID NEOPLASIA: A RETROSPECTIVE COHORT TRIAL

Lyubov A. Timofeeva^{1,2,*}, Yurii K. Aleksandrov³, Marina A. Yusova¹,
Tatyana N. Aleshina¹

¹ Ulyanov Chuvash State University
Moskovskiy ave., 15, Cheboksary, 428015, Russia

² Republican Clinical Oncology Dispensary
Fyodora Gladkova str., 23, Cheboksary, 428020, Russia

³ Yaroslavl State Medical University
Revolutsionnaya str., 5, Yaroslavl, 150000, Russia

ABSTRACT

Background. An evidence-based diagnostic tactics for follicular thyroid gland neoplasia is lacking to date. First-line priority are radiography diagnostic techniques, which vary in capacities and therefore must be regulated in use.

Objectives. An efficacy evaluation of multiparametric ultrasound (US), sonoelastography (SEG) and radionuclide scintigraphy (RS) in diagnosis of follicular thyroid neoplasms (FTN).

Methods. Preoperative examination was interpreted in 222 FTN patients (86 with follicular thyroid adenoma, FTA, and 136 with follicular thyroid cancer, FTC) with subsequent surgery. A retrospective statistical data analysis was performed for B-mode US, colour Doppler imaging (CDI), power Doppler imaging (PDI), sonoelastography and Tc-99m pertechnetate scintigraphy.

Results. Novel FTN descriptive evidence has been obtained. Particularly, an FTA vs. FTC trait comparison showed no reliable US marker of a node assignment to FTA or FTC. Trials of the national-manufactured TI-RADS system showed its good diagnostic potential: FTN sensitivity 89.55, specificity 77.58 and accuracy 83.52%. A SEG picture of FTN was typically motley-col-

our and mosaic. Young's modulus in FTA was 27.5 ± 7.1 kPa, a higher stiffness (62.1 ± 12.1 kPa) in FTC indicated a higher likelihood of malignancy. Scintigraphy exhibited a modest capacity for FTN diagnosis (sensitivity 86.67, specificity 48.08 and accuracy 56.72%). AUC values (0.617) indicate its limited use for differential FTN diagnosis, mainly in hyperfunctioning nodules. Our experience elaborated an original algorithm for radiographic techniques application in FTN diagnosis.

Conclusion. Several radiographic methods are warranted in suspected FTN. First-line is multiparametric US B-mode imaging to detect FTN priority markers and US symptom complexes. Sonoelastography is second-line in ambiguous cases to further clarify structure (stiffness) of the thyroid nodule examined. Unlike SEG, scintigraphy assesses the functional traits of thyroid nodule and so has limited indications, an important factor to consider in FTN.

Keywords: follicular neoplasia, thyroid, ultrasound, radionuclide scintigraphy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Timofeeva L.A., Aleksandrov Yu.K., Yusova M.A., Aleshina T.N. Integrated approach to radiodiagnosis of follicular thyroid neoplasia: a retrospective cohort trial. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(6): 42–58. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-42-58>

Submitted 18.07.2021

Revised 20.10.2021

Published 28.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

По мнению большинства специалистов, занимающихся диагностикой и лечением пациентов с патологией щитовидной железы (ЩЖ), одной из сложных проблем являются фолликулярные неоплазии (ФНО ЩЖ) [1, 2]. По мнению морфологов [3–6] и специалистов лучевой диагностики [7–9], они занимают промежуточное положение между доброкачественными узловыми образованиями ЩЖ и раком ЩЖ (РЩЖ). Согласно последней морфологической классификации Всемирной организации здравоохранения (2017) к фолликулярным неоплазиям относятся: фолликулярная аденома, гиалинизирующая трабекулярная опухоль, другие инкапсулированные опухоли щитовидной железы с фолликулярным паттерном (фолликулярная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом, хорошо дифференцированная опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности, неинвазивная фолликулярная опухоль с ядерными изменениями, схожими с таковыми в папиллярном раке) и фолликулярная карцинома (минимально инвазивная, инкапсулированная с сосудистой инвазией, широкоинвазивная). Такое «разнообразие» вариантов ФНО ЩЖ обуславливает сложности в диагностике и при выборе лечебной тактики [10–12].

Сегодня УЗИ считается «золотым стандартом» в диагностике патологии ЩЖ [13, 14]. Подчеркивается, что среди неинвазивных методов УЗИ имеет наибольший набор методик и опций, позволяющих эффективно проводить дифференциальную диагностику очаговых образований

ЩЖ [15, 16]. Но даже при использовании УЗИ в комплексе с другими методами лучевой диагностики при диагностике ФНО ЩЖ возникают трудности и значительное число ошибочных заключений [17, 18]. Попытки использовать искусственный интеллект для решения поставленных задач по дифференциальной диагностике ФНО ЩЖ также пока не дают однозначных ответов [19, 20]. В связи с этим вопрос о возможностях и месте методов лучевой диагностики (и в первую очередь УЗИ и основанных на нем стратификационных систем) в современной диагностике ФНО ЩЖ остается актуальным и требующим дальнейшего изучения [21, 22]. Также представляет интерес использование различных методов лучевой диагностики, оценивающих не только структуру изучаемых опухолей, и их функциональную активность [23].

Цель исследования — изучение диагностической эффективности мультипараметрического ультразвукового исследования, соноэластографии и сцинтиграфии при диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное открытое когортное поперечное исследование 222 пациентов, с формированием двух групп: 86 пациентов с фолликулярными аденомами ЩЖ (ФАЩЖ) и 136 пациентов с фолликулярным раком ЩЖ (ФРЩЖ). Возрастные и гендерные ограничения не устанавливались.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование были включены пациенты с узловыми образованиями ЩЖ с наличием послеоперационного патоморфологического заключения ФАЩЖ или ФРЩЖ, а также подробных протоколов лучевых методов диагностики: УЗИ (включая режим «серой шкалы», ЦДК и ЭД), эластографии и сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом.

Критерии не включения

Пациенты с диффузными и воспалительными заболеваниями ЩЖ.

Критерии исключения

Нарушения в описании стандартизированных протоколов УЗИ, эластографии, сцинтиграфии и морфологических исследований, а также грубые несоответствия в протоколах исследования.

Условия проведения

Предоперационное обследование в полном объеме с использованием методов лучевой диагностики и хирургическое лечение проводились в Автономном учреждении «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики (АУ «РКОД» МЗ ЧР).

Продолжительность исследования

Отбор пациентов для участия в исследовании проводили в период с января с 2007 по январь 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

В работе использовали ретроспективные данные УЗИ в В-режиме, ЦК, ЭК, соноэластографию, сцинтиграфию с ^{99m}Tc -пертехнетатом. УЗИ было выполнено на аппаратах экспертного класса с помощью аппаратов Aplio XG (Toshiba, Япония) и SonoScape с линейными датчиками с частотой 7–14 МГц, в режимах серой шкалы (В-режим), цветового доплеровского картирования (ЦДК) и соноэластографии. Требования к выполнению исследования УЗИ: УЗИ выполнялось в положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой с подложенным под плечи валиком. УЗ-сканирование проводили от подчелюстных областей до яремной вырезки. В протоколе обязательно учитывались расположение, форма и размеры ЩЖ (длина, ширина, толщина каждой из долей ЩЖ), рассчитанный общий объем ЩЖ. Обязательной была конкретная оценка признаков, используемых системой TI-RADS. При отсутствии в описании УЗИ хотя бы одного признака клинический случай из исследования

исключался. Сцинтиграфия выполнялась на аппарате Precedence (Philips, Нидерланды) с использованием ^{99m}Tc -пертехнетата.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Получение данных о «ключевых» признаках УЗИ и их сочетаний при ФНО ЩЖ с акцентом на вероятность наличия ФРЩЖ с использованием В-режима, ЦДК, ЭК, оценка стратификационной системы TI-RADS, соноэластографии и сцинтиграфии и формирование диагностического алгоритма при выявлении ФНО ЩЖ

Дополнительные исходы исследования

К числу дополнительных исходов, не предусмотренных дизайном исследования, можно отнести выявление двух патоморфологически подтвержденных случаев ФРЩЖ с нетипичным ультразвуковым паттерном. При попытке стратификации рака ЩЖ со специфической комбинацией УЗ-признаков узла ЩЖ с условной градацией «тутовая ягода» и «узел в узле» получено подтверждение наличия ФРЩЖ при морфологическом исследовании.

Анализ в подгруппах

Все пациенты были разделены на 2 группы: ФАЩЖ и ФРЩЖ в зависимости от анализа качественных и количественных показателей узлов щитовидной железы (размеры в мм, ровность и четкость контуров, эхогенность, эхоструктура, характер строения, признак «высота > ширины», наличие жидкостного компонента, макрокальцинатов, микрокальцинатов и периферического обызвествления, ободок Halo, васкуляризация, изменения лимфоузлов, признаки экстратиреоидного распространения).

Обязательной была оценка ФНО ЩЖ согласно системе TI-RADS [24, 25]. При СЭГ изучали качественные (шкала Rago) и количественные показатели (модуль Юнга в кПа). При сцинтиграфии оценивали статическое изображение, отражающее степень накопления радиофармпрепарата в ФНО ЩЖ, а также индекс захвата РФП и процентное распределение РФП.

Методы регистрации исходов

Учитывали наличие и выраженность ультразвуковых признаков. На основании этого проводилась градация по системе TI-RADS. При СЭГ давалась качественная визуальная и количественная оценка. Полученные данные подвергались анализу исходя из принадлежности ФНО ЩЖ к ФАЩЖ (86 пациентов) или ФРЩЖ (136 пациентов). Оценка данных сцинтиграфии

проводилась у пациентов с клиническими и лабораторными признаками гипертиреоза.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не проводился, так как исследование носило ретроспективный характер и включало в себя всех пациентов с ФНО ЩЖ, проходивших обследование и лечение в клинике с 2007 по 2021 год.

Методы статистического анализа данных

Данные, отобранные из протоколов УЗИ (количественные и качественные параметры), заносились в оригинальную базу данных, сформированную в виде таблиц Excel, и обрабатывались с помощью программ Statistica 12 и MS Office Excel 2010. Для количественных параметров проводили проверку групп на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка. Сравнительная оценка диагностического веса УЗИ признаков проводилась с использованием дискриминантного анализа (Two-Group Discriminant Analysis) и метода деревьев классификации. Выбор TGDA обусловлен тем, что он позволяет определить, какие предикторы (переменные) различают (дискриминируют) изучаемую пару совокупностей. Метод *деревьев классификации* позволяет выполнять *ветвление* для оценки вклада отдельных предикторов и создает возможность работать с переменными различного типа. Для разделения выборки использовали дискриминантные одномерные расщепления (р-значение для выбора предиктора, 05000000). Для оценки валидности УЗ-признаков использован дисперсионный анализ (ANOVA — ANalysis Of VAriance). Для оценки эффективности системы TI-RADS, СЭГ и сцинтиграфии в диагностике ФНО ЩЖ был использован ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследовании были проанализированы данные обследования 222 пациентов с ФНО ЩЖ (187 (84,2%) женщин и 35 (15,8%) мужчин) в среднем возрасте $47,9 \pm 12,5$ года. По данным патоморфологического исследования ФАЩЖ была выявлена у 86 человек, а ФРЩЖ — у 136.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

При анализе установлены недостоверные отличия в группах пациентов с ФАЩЖ и ФРЩЖ по возрасту, полу, гормональному статусу (ТТГ, свободный Т3, свободный Т4), данным ТАПБ, срокам выявления и наследственных факторов.

Схема проведения исследования представлена на рисунке 1.

Основные результаты исследования

При оценке диагностических возможностей мультипараметрического УЗИ одной из ключевых задач был выбор из перечня УЗИ признаков наиболее значимых, а также поиск комплекса признаков, который бы с высокой долей вероятности соответствовал ФНО ЩЖ. Оптимальным вариантом было выявление комплексов признаков, соответствующих конкретной патологии (ФАЩЖ или ФРЩЖ). При оценке значимости признаков использовались методы медицинской статистики, в частности дисперсионный и дискриминантный анализ (табл. 2).

Дисперсионный анализ ANOVA показал, что при дифференциальной диагностике фолликулярных неоплазий ЩЖ значимость УЗ-признаков различна. Наиболее значимы признаки: «границы», «контуры», «наличие ободка Halo», «высота > ширины», «микрокальцинаты», «форма», «макрокальцинаты», «эхоструктура». Показатели «осо-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ФНОЩЖ

Table 1. Clinical profile of FTN patients

Показатель	1-я группа, пациенты с ФАЩЖ (n = 86)	2-я группа, пациенты с ФРЩЖ (n = 136)	p
Пол (ж/м), n (%)	77/9 (89,5/10,5)	110/26 (80,9/19,1)	0,0537
Возраст, n (%)	45,9 ± 11,4	49,2 ± 13,2	0,0954
ТТГ (мЕд/л)	1,72 ± 1,7	2,85 ± 1,6	0,5431
СвТ4 (пмоль/л)	14,2 ± 4,7	8,7 ± 6,7	0,3213
СвТ3 (пмоль/л)	4,7 ± 1,7	3,9 ± 2,1	0,2321
Сроки выявления узла, n (%)	8,7 ± 1,7	4,3 ± 3,9	0,0833
Наследственность, n (%)	7 (8,1)	14 (10,3)	0,1202
ТАПБ (Bethesda IV), n (%)	65 (75,6)	108 (79,4)	0,1152

Примечание: ТТГ — тиреотропный гормон; СвТ4 — тироксин свободный; СвТ3 — трийодтиронин свободный; ТАПБ — тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия.

Note: ТТГ — thyrotropic hormone, СвТ4 — free thyroxine, СвТ3 — free triiodothyronine, ТАПБ — fine-needle aspiration puncture biopsy.

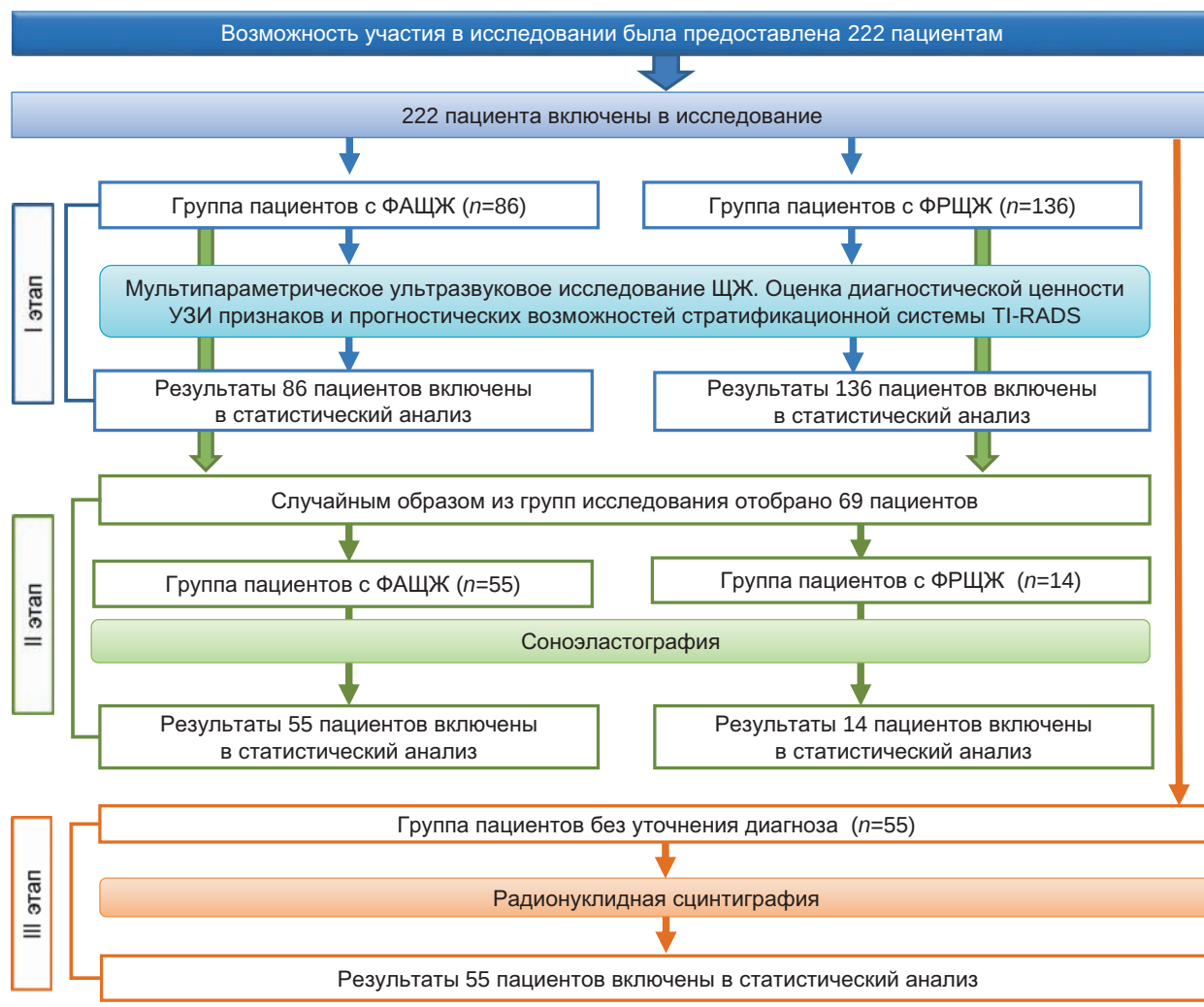


Рис. 1. Схема-дизайн исследования.

Fig. 1. Experimental design.

Таблица 2. Показатели дисперсионного анализа ультразвуковых признаков фолликулярных неоплазий щитовидной железы

Table 2. Analysis of variance of follicular thyroid neoplasm US traits

Признаки	ANOVA test: H (2, N = 222)	Средний ранг P	Сумма рангов		Средний ранг	
			ФАЩЖ	ФРЩЖ	ФАЩЖ	ФРЩЖ
Границы	356,1049	≤0,001	38958,0	30353,0	453,000	223,1838
Контуры	215,9920	≤0,001	40947,5	33692,5	476,134	247,7390
Высота > ширины	288,6860	≤0,001	19866,0	58681,0	231,000	431,4779
Эхогенность	24,28611	=,002	27525,0	42799,5	320,058	314,7022
Эхоструктура	160,7207	≤0,001	32257,5	36985,0	375,087	271,9485
Строение	14,45230	=,071	29199,0	43211,5	339,523	317,7316
Макрокальцинаты	138,2643	≤0,001	34304,0	3516,50	398,884	258,5037
Микрокальцинаты	347,8565	≤0,001	21201,5	60994,0	246,529	448,4853
Ободок Halo	161,6389	≤0,001	41495,0	36360,0	482,500	267,3529
Периферическое обызвествление	41,91199	≤0,001	27004,0	47359,0	314,000	348,2279
Особенности кровотока	72,06770	≤0,001	25831,0	54017,5	300,360	397,1875
Регионарная лимфаденопатия	15,84470	=,045	27505,0	46945,0	319,826	345,1838
Форма	185,1051	≤0,001	36378,0	35250,5	423,000	259,1949
Жидкостный компонент	8,331816	=,402	29431,5	43589,0	342,227	320,5074
Внетиреоидное распространение	99,24080	≤0,001	26187,0	49059,5	304,500	360,7316

бенности кровотока» и «внетиреоидное распространение» имели меньшее значение, а признаки «экзогенность», «жидкостный компонент», «строение», «регионарная лимфаденопатия» и «периферическое обызвествление» проявляли себя уже при большой вероятности диагноза, поставленного при оценке других признаков.

Сравнение параметров ФАЩЖ и ФРЩЖ с использованием дискриминантного анализа показало, что «критериальные» признаки отсутствуют, то есть признаки, которые с высокой долей вероятности могут указывать на злокачественный процесс, отсутствуют. Анализ изображений показал, что не существует признаков УЗИ, достоверно определяющих принадлежность узла к ФАЩЖ или ФРЩЖ. Признаки, указываемые в протоколах, имеют различную интерпретацию и описываются как при ФАЩЖ, так и при ФРЩЖ. Так же как и при цитологическом исследовании, оценка отдельных признаков УЗИ не дает точного заключения. Однако анализ изображений показал, что существуют паттерны изображений с набором признаков, характерных только для ФРЩЖ, в частности изображения по типу «тутовой ягоды» и «узел в узле» (рис. 2).

Одним из решений диагностики фолликулярных неоплазий является использование страти-

фикационных систем. Применение системы TI-RADS [24] показало, что она обладает хорошим диагностическим потенциалом. Чувствительность TI-RADS при ФНО ЩЖ составила 89,55% (95% ДИ: 84,73–93,26%), специфичность — 77,58% (95% ДИ: 71,53–82,88%), точность — 83,52% (95% ДИ: 79,73–86,86%), PPV — 79,76% (95% ДИ: 75,45–83,47%), NPV — 88,27% (95% ДИ: 83,54–91,77%), LR+ — 3,99 (95% ДИ: 3,12–5,12), LR– — 0,13 (95% ДИ: 0,09–0,20). Оценка с помощью ROC-анализа установила, что TI-RADS является тестом высокого качества ($AUC = 0,874$) (рис. 3). Конкретно при ФАЩЖ параметры TI-RADS были следующими: чувствительность — 81,40%, специфичность — 69,12%. ROC-анализ ($AUC = 0,840$). На основании проведенных расчетов есть основание считать, что ультразвуковой паттерн ФРЩЖ система TI-RADS уверенно оценивает как подозрение на РЩЖ, в связи с чем во всех случаях была рекомендована ТАПБ.

При соноэластографии отмечено широкое разнообразие цветовой гаммы и хаотичное распределение зон разной эластичности и жесткости. Картина ФАЩЖ и ФРЩЖ отличалась пестрой цветовой гаммой и «мозаичностью» окрашивания (табл. 3). В большинстве случаев ФНО ЩЖ (85,5%) были выявлены признаки высокой

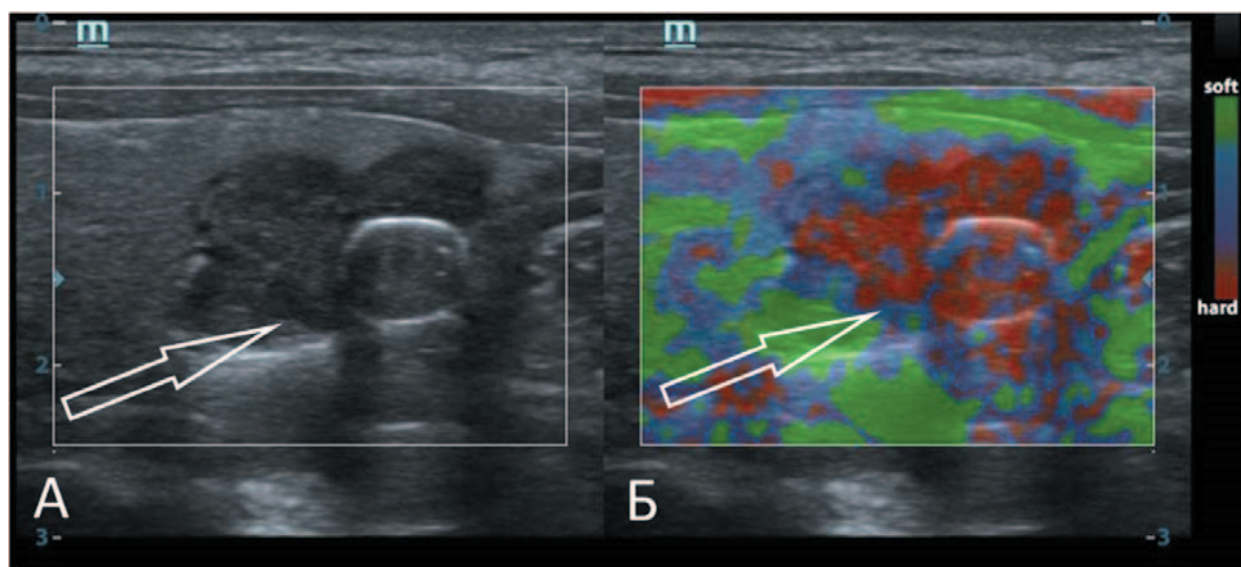


Рис. 2. Ультразвуковое исследование щитовидной железы в В-режиме (А) в продольной плоскости сканирования и в режиме соноэластографии (Б). А — В-режим: определяется узел (конгломерат узлов?) левой доли щитовидной железы размерами 15×17×20 мм с неровными четкими контурами (паттерн «тутовая ягода» обозначен стрелкой). TI-RADS 5; Б — режим соноэластографии: цветовой паттерн характерен для высокой жесткости (3 score по T. Rago) (паттерн «тутовая ягода» обозначен стрелкой); (гистологическое заключение — фолликулярный рак щитовидной железы, инвазия в капсулу железы).

Fig. 2. B-mode (A) thyroid ultrasound in longitudinal plane and sonoelastography mode (B). A — B-mode: node (putative cluster) in left lobe, 15×17×20 mm, with uneven clear contours (mulberry echo pattern, arrowed). TI-RADS 5; Б — sonoelastography: high-stiffness colour pattern (Rago score 3, mulberry echo pattern, arrowed); histology diagnosis: follicular thyroid cancer with invasion into gland capsule.

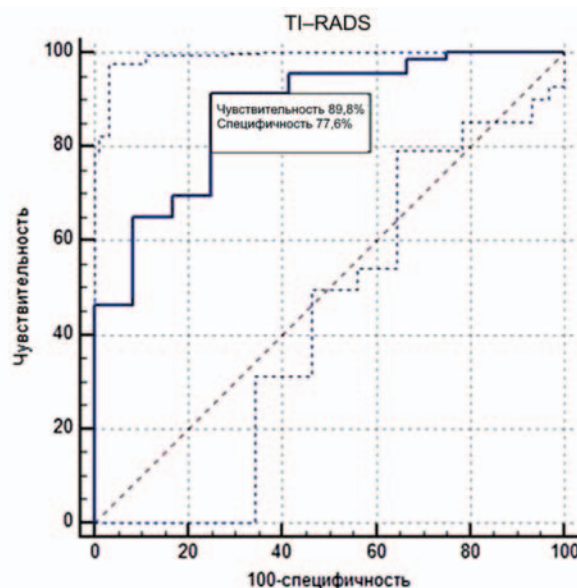


Рис. 3. ROC-кривая TI-RADS, отражающая прогностические возможности системы при фолликулярных неоплазиях щитовидной железы.

Fig. 3. ROC curve of TI-RADS prognostic capacity in follicular thyroid neoplasia.

Таблица 3. Характеристики ФНО ЩЖ при СЭГ

Table 3. SEG traits of FTN

Показатели эластографии	ФАЩЖ (n = 55)	ФРЩЖ (n = 14)
Доминирующее «жесткое» окрашивание	2 (3,6%)	8 (57,1%)
Преобладающий шаблон по шкале эластичности T. Rago	II (54,5%)	III (57,1%)
Неоднородность окраски	32 (58,2%)	14 (100%)
Максимальное число цветов в паттерне	3	5
Модуль Юнга, кПа	23,5 ± 7,1	62,1 ± 12,1
Модуль Юнга более 45 кПа, число больных (%)	3 (5,5%)	8 (57,1%)

и средней эластичности. Двухцветное окрашивание установлено в 47,8%, трехцветное — в 31,9%, четырехцветное и пятицветное — в 20,3%. В гамме доминировали цвета, говорящие о высокой эластичности узлов (1–3 шаблон по шкале эластичности T. Rago). Значение модуля Юнга в группе ФНО ЩЖ составило $34,7 \pm 4,1$ кПа.

Оценка параметров ФАЩЖ показала, что в 41,8% изображения можно было отнести к 1 шаблону по T. Rago, а в 54,5% — ко второму (табл. 3), что позволяло сделать заключение о малой вероятности злокачественного процесса (рис. 4). Показатель модуля Юнга при ФАЩЖ оказался невысоким, но в 3,5% значения были более 45 кПа. Показатели эластографии при ФАЩЖ составили: чувствительность — 96,36% (95% ДИ: 87,47–99,56%), специфичность — 57,14% (95% ДИ: 28,86–82,34%), точность — 88,41% (95% ДИ: 78,43–94,86%), PPV — 89,83% (95% ДИ: 82,80–94,19%), NPV — 80,00% (95% ДИ: 48,80–94,38%), LR⁺ — 2,25 (95% ДИ: 1,23–4,13), LR⁻ — 0,06 (95%

ДИ: 0,02–0,27). То есть эластография при ФАЩЖ имела лучшие показатели, чем TI-RADS, основанная на оценке изображений в режиме «серой шкалы».

При ФРЩЖ отмечены более высокие показатели «жесткости», что свидетельствовало о более высокой вероятности злокачественного процесса. Паттерн ФРЩЖ с наличием жестких и эластичных зон был более пестрым, чем паттерн ФАЩЖ. Показатель модуля Юнга был высоким (табл. 3), но в 42,9% он был менее 30 кПа. Показатели эластографии при ФРЩЖ составили: чувствительность — 57,14% (95% ДИ: 28,86–82,34%), специфичность — 96,36% (95% ДИ: 87,47–99,56%), точность — 88,41% (95% ДИ: 78,43–94,86%), PPV — 80,00% (95% ДИ: 48,80–94,38%), NPV — 89,83% (95% ДИ: 82,80–94,19%), LR⁺ — 15,71 (95% ДИ: 3,75–65,94), LR⁻ — 0,44 (95% ДИ: 0,24–0,82). ROC-анализ показал, что эластографию можно считать тестом хорошего качества (AUC = 0,773).

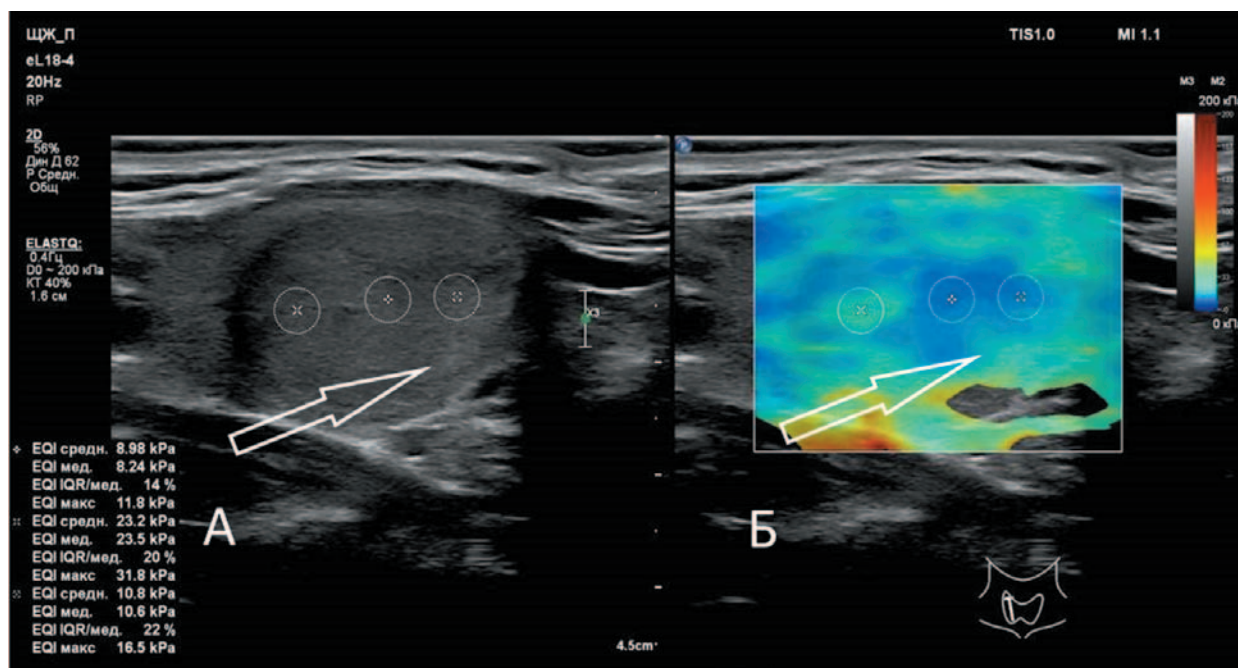


Рис. 4. Ультразвуковое исследование щитовидной железы в В-режиме (А) в продольной плоскости сканирования и режиме соноэластографии (Б). А — В-режим: определяется гипоэхогенный однородный узел правой доли 25×27×28 мм с четким ровным контуром, обозначен стрелкой; Б — режим соноэластографии: относительно однородное окрашивание, цветовой паттерн характерен для высокой эластичности (1 score по T. Rago). Жесткость на разных участках узла от 8,2 до 23,5 кПа, обозначена стрелкой; (гистологическое заключение — фолликулярная аденома щитовидной железы).

Fig. 4. B-mode (A) thyroid ultrasound in longitudinal plane and sonoelastography mode (Б). А — B-mode: hypoechoic homogeneous node in right lobe, 25x27x28 mm, with clear even contour (arrow); Б — sonoelastography: relatively homogeneous colour with typical high-elasticity pattern (Rago score 1). Stiffness 8.2–23.5 kPa at different nodule foci (arrowed); histological diagnosis: follicular thyroid adenoma.

Это заключение совпадает с результатами других исследователей [24]. Вместе с тем на основании полученных данных возникают и другие умозаключения, в том числе аргументированное предположение, что учет лишь данных эластографии при ФНО ЩЖ может привести не только к пропущенным случаям ФРЩЖ, но и к ошибочным заключениям при ФАЩЖ.

При выполнении скинтиграфии ^{99m}Tc -пертехнетатом у 52 пациентов в 42,6% ФНО ЩЖ интенсивно накапливали радиофармпрепарат, а 57,4% — были гипофункциональными или неопределенными. При сравнении протоколов скинтиграфии с данными УЗИ было установлено, что гипофункциональные ФНО ЩЖ чаще имели жидкостный компонент ($p < 0,001$), кальцинаты ($p < 0,05$), кистозно-солидное строение ($p < 0,05$), периферическое обызвествление ($p < 0,001$). При гиперфункциональных ФНО ЩЖ достоверная корреляция с конкретными ультразвуковыми признаками не была установлена. При оценке гиперфункциональных узлов было также установлено, что они чаще относились к категориям EU-TIRADS4, TLA2 и TI-RADS4, то есть к категориям со средним риском

злокачественности, при которых ТАПБ является обязательной.

Результаты скинтиграфии оказались отличными при ФАЩЖ и ФРЩЖ. При оценке возможностей скинтиграфии в диагностике ФНО ЩЖ были следующие данные (табл. 4).

Показатель AUC (0,617) говорит о посредственных возможностях метода в дифференциальной диагностике ФНО ЩЖ. То есть скинтиграфия не является методом «первой линии» в диагностике узлов ЩЖ (в том числе и ФНО ЩЖ). Применение скинтиграфии ограничивается группой больных с гипертиреозом, что не умаляет ее значения при диагностике ФНО ЩЖ [25].

На основании полученных данных был сформулирован порядок применения методов лучевой диагностики при ФНО ЩЖ (рис. 5).

Конечной целью применения данных методов является определение показаний к ТАПБ. Использование оцениваемых методов позволяет персонализировать подход к диагностике ФАЩЖ и ФРЩЖ. Мультипараметрическое УЗИ, включающее в себя В-режим, ЦДК и ЭД, является методом «первой линии». Наиболее верным решением

Таблица 4. Диагностические возможности сцинтиграфии при ФНО ЩЖ
Table 4. Diagnostic scintigraphy capacity in FTN

Показатели	Значение	95% доверительный интервал
Чувствительность	86,67%	59,54–98,34%
Специфичность	48,08%	34,01–62,37%
Точность	56,72%	44,04–68,78%
LR ⁺	1.67	1,20–2,32
LR ⁻	0.28	0,07–1,04
PV ⁺	32,50%	25,75–40,07%
PV ⁻	92,59%	76,94–97,91%

при оценке изображений становится использование системы TI-RADS. При показателях, характерных для TI-RADS4 и TI-RADS5, ТАПБ является обязательной. При паттерне TI-RADS3 целесообразно выполнение эластографии. При показателе модуля Юнга более 45 кПа и гетерогенной жесткой структуре (3 score по T. Rago) показано выполнение ТАПБ. При наличии гипертиреоза (по данным клинического обследования и лабораторных анализов) выполняется сцинтиграфия. В случаях повышенного накопления радиофармпрепарата в наблюдаемом узле (ФНО?) ЩЖ выполняется ТАПБ, поскольку при диагнозе «многоузловой токсический зоб» («функциональная автономия») согласно рекомендациям вариантами лечения являются радиойодтерапия или операция. При выборе метода лечения цитологическое заключение является обязательным.

Данная последовательность применения методов лучевой диагностики позволяет выявлять ФНО ЩЖ при этапном включении различных диагностических методов. Публикации в медицинской литературе [15] и проведенное исследование указывают на то, что решение проблемы диагностики ФНО ТЩЖ является комплексным и зависит от последовательного получения информации, позволяющей установить правильный диагноз.

Дополнительные результаты исследования

К числу дополнительных результатов исследования относится констатация существования двух патоморфологически подтвержденных вариантов ФРЩЖ со специфическим ультразвуковым паттерном.

Нежелательные явления

Нежелательные явления не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Таким образом, на сегодняшний день не существует методов (включая методы лучевой

диагностики), позволяющих выявлять и гарантированно верифицировать фолликулярные новообразования щитовидной железы на дооперационном этапе. Вместе с тем комплексное последовательное применение таких методов лучевой диагностики, как мультипараметрическое УЗИ, соноэластография и сцинтиграфия, позволяет с высокой вероятностью говорить о природе ФНО ЩЖ.

Обсуждение основного результата исследования

Проблема дооперационной диагностики фолликулярных неоплазий ЩЖ носит не только медицинский, но и социальный характер. Пересмотр показаний для оперативного лечения заболеваний ЩЖ за последние годы существенно уменьшил число операций, ввиду того что наличие доброкачественного узла в ЩЖ теперь не рассматривается как предраковое состояние. Если в отношении большинства очаговых заболеваний ЩЖ (узловой коллоидный зоб, узловатая форма аутоиммунного тиреоидита, рак ЩЖ) существуют четко сформулированные лабораторные, ультразвуковые и морфологические (цитологические) критерии, то в отношении ФНО ЩЖ таковых не имеется. Не только клиницисты, но и специалисты лучевой диагностики, и цитологи не могут достоверно на дооперационном этапе определиться с наличием ФРЩЖ или ФАЩЖ. Это приводит к выполнению немотивированных операций (при ФАЩЖ), при которых удаляется или половина, или вся щитовидная железа.

На протяжении многих лет предпринимались попытки поиска цитологических и ультразвуковых критериев, однако их клиническое применение не показало сколь-либо перспективных решений. Вместе с тем появились новые методы диагностики, каждый из которых имеет ограниченные возможности, а комплексное их применение может дать искомое решение. Основной целью предпринятого ретроспективного

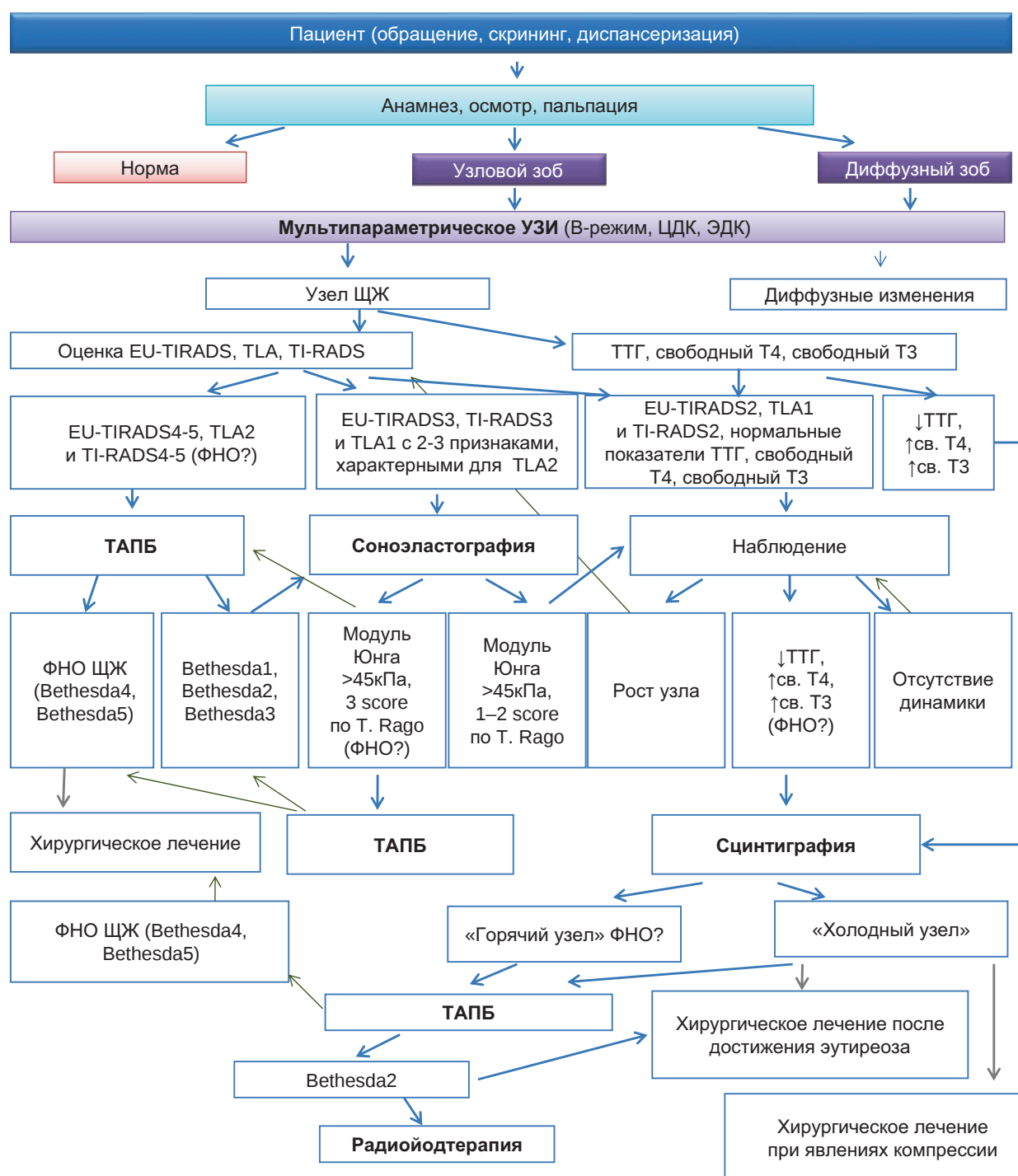


Рис. 5. Порядок применения методов лучевой диагностики при фолликулярных неоплазиях щитовидной железы.

Fig. 5. Algorithm of radiographic techniques application in follicular thyroid neoplasia.

исследования была оценка эффективности комплексного применения мультипараметрического ультразвукового исследования, соноэластографии и радионуклидной сцинтиграфии при диагностике ФНО ЩЖ. Для этого были изучены результаты предоперационного обследования 86 пациентов с ФАЩЖ и 136 — с ФРЩЖ,

которым были выполнены операции и было получено патоморфологическое заключение о природе опухоли ЩЖ.

Мультипараметрическое УЗИ позволяет формировать мнение о природе очагового образования в ЩЖ, опираясь на оценку отдельных признаков. Часть из них присуща многим ва-

риантам патологии. Но диагностический вес таких признаков, как «границы», «контуры», «наличие ободка Halo», «высота > ширины», «микрокальцинаты», «форма», «макрокальцинаты», «эхоструктура», позволяет говорить о том, что именно на них надо ориентироваться при формировании заключения. Вместе с тем изолированная оценка признаков несет в себе большую опасность ошибочных решений. Поэтому наиболее эффективным является формирование из признаков «шаблонов», характерных для того или иного варианта патологии. Попытки создания подобных комплексов признаков в конце концов привели к появлению систем стратификации риска рака ЩЖ на основе анализа УЗ-изображений. На сегодняшний день создано более 20 систем, в России система TI-RADS была создана в 2020 году [26]. Несомненный интерес представляет ее потенциал при диагностике ФНО ЩЖ. В ходе исследования было доказано, что TI-RADS является тестом высокого качества, особенно при ФРЩЖ. УЗИ изображение ФРЩЖ TI-RADS относит к подозрению на РЩЖ с высокой степенью достоверности. Необходимо отметить, что ранее при папиллярном РЩЖ высокая эффективность TI-RADS уже была доказана [22].

Особенностью фолликулярных неоплазий является преобладание фолликулярных структур, которые не формируют характерные для других РЩЖ плотные структуры. Поэтому попытки использования эластографии в качестве экспертного метода при ФРЩЖ не оправдали возлагавшиеся на них надежды. Вместе с тем включение СЭГ в диагностический комплекс при ФНО ЩЖ показало, что этот метод имеет свое место, особенно при «нейтральных», неопределенных оценках изображений в режиме «серой» шкалы и систем стратификации. Получение данных о превышении «порога эластичности» оцениваемого образования ЩЖ указывало на необходимость более углубленного исследования ввиду высокой вероятности ФРЩЖ.

На протяжении многих лет считалось, что для РЩЖ не характерна гормональная активность. Именно поэтому до появления УЗИ радионуклидная скintiграфия считалась основным методом лучевой диагностики при патологии ЩЖ. С появлением УЗИ скintiграфия отошла на второй план и используется в основном для выявления метастазов в послеоперационном периоде и диагностики узлового токсического зоба. Среди ФНО ЩЖ значительную часть составляют ФАЩЖ, которые способны синтезировать гормоны и быть причиной гипертиреоза. Таким образом, включение скintiграфии в диаг-

ностический алгоритм создает дополнительные возможности в дифференциальной диагностике ФАЩЖ и ФРЩЖ. Эффективность метода определяется незначительной частотой гипертиреоза у пациентов с ФНО ЩЖ. В то же время при сомнительных результатах УЗИ и соноэластографии выявление повышенной функциональной активности может оказать помощь в обосновании диагноза и выборе верного лечения [26, 27].

Таким образом, последовательное применение УЗИ, соноэластографии и радионуклидной скintiграфии дает возможность с большой долей вероятности дифференцировать ФРЩЖ и ФАЩЖ, а значит, позволяет формировать лечебную тактику, опираясь на объективные данные.

Ограничения исследования

Основным ограничением данного исследования является его ретроспективный характер. Поэтому для окончательного подтверждения наших выводов необходимо проведение проспективного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мультипараметрическое УЗИ является методом «первой линии» при диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы. Протокол обследования пациентов в обязательном порядке должен содержать оценочное суждение по системе TI-RADS (AUC = 0,840, чувствительность — 89,55%, специфичность — 77,58%). Соноэластография является методом «второй» очереди при диагностике фолликулярных неоплазий щитовидной железы ввиду низкой специфичности (чувствительность — 96,36%, специфичность — 57,14%). Скintiграфия не является обязательным методом при диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы, ее использование в целях поиска фолликулярных неоплазий показано пациентам с узловым и многоузловым токсическим зобом.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено Комитетом по этике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (пр. Московский, д. 45, г. Чебоксары, Россия), протокол № 1 от 22.03.2021 г. Все пациенты на этапе предоперационного обследования подтвердили свое согласие на обработку личных данных и возможность их использования в научных исследованиях письменным информированным добровольным согласием.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

No expert evaluation of the trial protocol has been requested. The trial compliance with ethical standards has been affirmed by the Committee for Ethics of Ulyanov Chuvash State University (Moskovskiy ave., 45, Cheboksary, Russia), Minutes No. 1 of 22.03.2021. All patients at preoperative stage provided a free written informed consent for personal data processing and their possible use for scientific purposes.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сергейко С.В., Лукьянов С.А., Титов С.Е., Веряскина Ю.А. Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов. *Практическая медицина*. 2019; 17(4): 149–152. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-149-152
2. Бликян К.М., Лукьянов С.В., Алубаев С.А. Выбор метода оперативного лечения у пациентов с одиночной фолликулярной опухолью щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020; 23(2): 31–35. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-31-35
3. Абросимов А.Ю. Инкапсулированные фолликулярные опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала в новой международной гистологической классификации. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2017; 13(4): 9–15. DOI: 10.14341/1070-4081
4. Kakudo K., Bai Y., Liu Z., Li Y., Ito Y., Ozaki T. Classification of thyroid follicular cell tumors: with special reference to borderline lesions. *Endocr. J.* 2012; 59(1): 1–12. DOI: 10.1507/endocrj.ej11-0184
5. Абросимов А.Ю., Абдулхабирова Ф.М., Шифман Б.М. Фолликулярно-клеточные опухоли щитовидной железы: цитогистологические сопоставления в контексте новой международной классификации. *Архив патологии*. 2020; 82(1): 15–22. DOI: 10.17116/patol2020820115
6. Kurczyk A., Gawin M., Chekan M., Wilk A., Łakomiec K., Mrukwa G., Frątczak K., Polanska J., Fujarewicz K., Pietrowska M., Widlak P. Classification of Thyroid Tumors Based on Mass Spectrometry Imaging of Tissue Microarrays: a Single-Pixel Approach. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(17): 6289. DOI: 10.3390/ijms21176289
7. Zhang J.Z., Hu B. Sonographic features of thyroid follicular carcinoma in comparison with thyroid follicular adenoma. *J. Ultrasound Med.* 2014; 33(2): 221–227. DOI: 10.7863/ultra.33.2.221
8. Тимофеева Л.А., Сенча А.Н., Тухбатуллин М.Г., Шубин Л.Б. Современные аспекты ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике узловых новообразований щитовидной железы. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2019; 9(3): 30–40. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-3-30-40
9. Nabipour I., Kalantarhormozi M., Assadi M. Thyroid Nodule Characterization Using Combined Fine-Needle Aspiration and (99m)Tc-Sestamibi Scintigraphy Strategy. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2016; 207(2): W21. DOI: 10.2214/AJR.16.16163
10. Габаидзе Д.И., Ипполитов Л.И. Спорные вопросы в диагностике и хирургическом лечении пациентов с «фолликулярной неоплазией» щитовидной железы. *Голова и шея*. 2019; 7(2): 70–74. DOI: 10.25792/HN.2019.7.2.70-74
11. Ou D., Yao J., Jin J., Yan M., Shi K., Zheng Q., Yang C., Xu D. Ultrasonic identification and regression analysis of 294 thyroid follicular tumors. *J. Cancer Res. Ther.* 2020; 16(5): 1056–1062. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_913_19
12. Yoon J.H., Lee H.S., Kim E.K., Moon H.J., Kwak J.Y. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. *Radiology*. 2016; 278(3): 917–924. DOI: 10.1148/radiol.2015150056
13. Поморцев А.В., Астафьева О.В., Дегтярева Ю.С., Ахрарова О.И. Комплексная ультразвуковая диагностика очаговых образований в щитовидной железе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 2: 99–105. DOI: 10.25207/1608-6228-2014-2-99-105
14. Желонкина Н.В., Пойтина А.С., Полькин В.В., Рыженкова М.И., Паршин В.С., Медведев В.С. Возможности эхографии в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы. *Радиация и риск*. 2016; 25(3): 35–45. DOI: 10.21870/0131-3878-2016-25-3-35-45
15. Хачатрян А.Р., Варданян Г.Д., Аветисян Г.А., Чомоян А.С., Багдасарян С.Э., Поркшеян К.А. Особенности ультразвуковой визуализации папиллярного рака щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита по данным соноэластографии. *Терапевтический архив*. 2021; 93(4): 369–375. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200675
16. Kuo T.C., Wu M.H., Chen K.Y., Hsieh M.S., Chen A., Chen C.N. Ultrasonographic features for differentiating follicular thyroid carcinoma and follicular adenoma. *Asian. J. Surg.* 2020; 43(1): 339–346. DOI: 10.1016/j.asjsur.2019.04.016
17. Borowczyk M., Woliński K., Więckowska B., Jodłowska-Siewert E., Szczepanek-Parulska E., Verburg F.A., Ruchała M. Sonographic Features Differentiating Fol-

- licular Thyroid Cancer from Follicular Adenoma-A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(5): 938. DOI: 10.3390/cancers13050938
18. Borowczyk M., Woliński K., Więckowska B., Jodłowska-Siewert E., Szczepanek-Parulska E., Verburg F.A., Ruchała M. Sonographic Features Differentiating Follicular Thyroid Cancer from Follicular Adenoma-A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(5): 938. DOI: 10.3390/cancers13050938
19. Seo J.K., Kim Y.J., Kim K.G., Shin I., Shin J.H., Kwak J.Y. Differentiation of the Follicular Neoplasm on the Gray-Scale US by Image Selection Subsampling along with the Marginal Outline Using Convolutional Neural Network. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 3098293. DOI: 10.1155/2017/3098293
20. Александров Ю.К., Яновская Е.А., Шубин Л.Б., Дякив А.Д. Эффективность стратификационных систем в диагностике узловых заболеваний щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2019; 65(4): 216–226. DOI: 10.14341/probl10087
21. Sencha A.N., Sencha E.A., Patrunov Yu.N., Aleksandrov Yu.K., Tukhatullin M.G., Penyaeva E.I., Timofeeva L.A. *Ultrasound diagnosis of thyroid carcinoma*. Sencha A.N., Patrunov Yu.N., editors. Cham: Springer Verlag; 2019. P. 105–129. DOI: 10.1007/978-3-030-14451-7_6
22. Румянцев П.О., Дегтярев М.В., Дзейтова Д.С., Трухин А.А., Слащук К.Ю., Шеремета М.С., Серженко С.С., Ясюченя В.С., Сирота Я.И. Сцинтиграфия в диагностике диффузной и узловой патологии щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2019; 15(4): 138–147. DOI: 10.14341/ket12240
23. Фисенко Е.П., Сенча А.Н., Катрич А.Н., Сыч Ю.П., Цветкова Н.В., Борсуков А.В., Костромина Е.В. О необходимости внедрения классификации TI-RADS в России. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2019; 15(2): 55–63. DOI: 10.14341/ket10115
24. Борсуков А.В. Анализ американской и европейской версии TI-RADS-2017: возможности воспроизводимости в кабинете ультразвуковой диагностики. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019; 26(2): 25–28. DOI: 10.24411/1609–2163–2019–16388
25. Liu B.J., Zhang Y.F., Zhao C.K., Wang H.X., Li M.X., Xu H.X. Conventional ultrasound characteristics, TI-RADS category and shear wave speed measurement between follicular adenoma and follicular thyroid carcinoma. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2020; 75(3): 291–301. DOI: 10.3233/CH-190750
26. Zhang W.B., Xu W., Fu W.J., He B.L., Liu H., Deng W.F. Comparison of ACR TI-RADS, Kwak TI-RADS, ATA guidelines and KTA/KSThR guidelines in combination with SWE in the diagnosis of thyroid nodules. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2021; 78(2): 163–174. DOI: 10.3233/CH-201021
27. Rager O., Radojewski P., Dumont R.A., Treglia G., Giovanella L., Walter M.A. Radioisotope imaging for discriminating benign from malignant cytologically indeterminate thyroid nodules. *Gland. Surg.* 2019; 8(Suppl 2): S118–S125. DOI: 10.21037/gs.2019.03.06

REFERENCES

1. Sergiyko S.V., Lukyanov S.A., Titov S.E., Varyaskina Yu.A. Molecular-genetic testing in differential diagnostics of node lesions in thyroid gland with cytological conclusion of «follicular tumor Bethesda IV». *Practical medicine*. 2019; 17(4): 149–152 (In Russ., English abstract). DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-149-152
2. Blikyan K. M., Lukyanov S. V.1 Alubaev S. A., Sapronova N. G., Konovalenko P. V., Lukyanov N. S. Choice of the method of surgery in patients with a single thyroid follicular tumor. *Tavrisheskii Mediko-biologicheskii Vestnik*. 2020; 23(2): 31–35 (In Russ., English abstract). DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-31-35
3. Abrosimov A.Yu. Encapsulated follicular thyroid tumors of uncertain malignant potential in the new international histological classification. *Clinical and experimental thyroidology*. 2017; 13(4): 9–15 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/ket9481
4. Kakudo K., Bai Y., Liu Z., Li Y., Ito Y., Ozaki T. Classification of thyroid follicular cell tumors: with special reference to borderline lesions. *Endocr. J.* 2012; 59(1): 1–12. DOI: 10.1507/endocrj.ej11-0184
5. Abrosimov A.Y., Abdulkhabirova F.M., Shifman B.M. Thyroid follicular cell tumors: cytohistological comparisons in the context of the new international classification. *Arkh. Patol.* 2020; 82(1): 15–22 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/patol20208201115
6. Kurczyk A., Gawin M., Chekan M., Wilk A., Łakomiec K., Mrukwa G., Frątczak K., Polanska J., Fajarewicz K., Pietrowska M., Widlak P. Classification of Thyroid Tumors Based on Mass Spectrometry Imaging of Tissue Microarrays; a Single-Pixel Approach. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(17): 6289. DOI: 10.3390/ijms21176289
7. Zhang J.Z., Hu B. Sonographic features of thyroid follicular carcinoma in comparison with thyroid follicular adenoma. *J. Ultrasound Med.* 2014; 33(2): 221–7. DOI: 10.7863/ultra.33.2.221
8. Timofeeva L.A., Sencha A.N., Tukhatullin M.G., Shubin L.B. Modern aspects of ultrasound elastography in differential diagnosis of nodular thyroid neoplasms. *REJR*. 2019; 9(3): 30–40. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-3-30-40
9. Nabipour I., Kalantarhormozi M., Assadi M. Thyroid Nodule Characterization Using Combined Fine-Needle Aspiration and (99m)Tc-Sestamibi Scintigraphy Strategy. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2016; 207(2): W21. DOI: 10.2214/AJR.16.16163
10. Gabaidze D.I., Ippolitov L.I. Controversial issues in the diagnosis and surgical treatment of patients with thy-

- roid follicular neoplasia. *Head and neck = Head and neck. Russian Journal*. 2019; 7(2): 70–74 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25792/HN.2019.7.2.70-74
11. Ou D., Yao J., Jin J., Yan M., Shi K., Zheng Q., Yang C., Xu D. Ultrasonic identification and regression analysis of 294 thyroid follicular tumors. *J. Cancer Res. Ther.* 2020; 16(5): 1056–1062. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_913_19
 12. Yoon J.H., Lee H.S., Kim E.K., Moon H.J., Kwak J.Y. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. *Radiology*. 2016; 278(3): 917–924. DOI: 10.1148/radiol.2015150056
 13. Pomortsev A.V., Astafeva O.V., Degtiareva Yu.S., Achrarova O.I. Complex of ultrasound techniques in diagnosis of nodular thyroid pathology. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014; 2: 99–105 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2014-2-99-105
 14. Zhelonkina N.V., Pojtina A.S., Pol'kin V.V., Ryzhenkova M.I., Parshin V.S., Medvedev V.S. The potentialities of echography in the differential diagnosis of thyroid follicular tumors. *Radiatsiya i Risk*. 2016; 25(3): 35–45 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21870/0131-3878-2016-25-3-35-45
 15. Khachatryan A.R., Vardanyan G.J., Avetisyan G.A., Chomoyan A.S., Baghdasaryan S.E., Porkshey-an K.A. Peculiarities of sonoelastographic imaging of thyroid papillary cancer in presence of autoimmune thyroiditis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021; 93(4): 369–375 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200675
 16. Kuo T.C., Wu M.H., Chen K.Y., Hsieh M.S., Chen A., Chen C.N. Ultrasonographic features for differentiating follicular thyroid carcinoma and follicular adenoma. *Asian. J. Surg.* 2020; 43(1): 339–346. DOI: 10.1016/j.asjsur.2019.04.016
 17. Borowczyk M., Woliński K., Więckowska B., Jodłowska-Siewert E., Szczepanek-Parulska E., Verburg F.A., Ruchała M. Sonographic Features Differentiating Follicular Thyroid Cancer from Follicular Adenoma-A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(5): 938. DOI: 10.3390/cancers13050938
 18. Borowczyk M., Woliński K., Więckowska B., Jodłowska-Siewert E., Szczepanek-Parulska E., Verburg F.A., Ruchała M. Sonographic Features Differentiating Follicular Thyroid Cancer from Follicular Adenoma-A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(5): 938. DOI: 10.3390/cancers13050938
 19. Seo J.K., Kim Y.J., Kim K.G., Shin I., Shin J.H., Kwak J.Y. Differentiation of the Follicular Neoplasm on the Gray-Scale US by Image Selection Subsampling along with the Marginal Outline Using Convolutional Neural Network. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 3098293. DOI: 10.1155/2017/3098293
 20. Aleksandrov Yu.K., Yanovskaya E.A., Shubin L.B., Dyakiv A.D. The effectiveness of risk stratification systems in diagnosis of nodular thyroid disorders. *Problems of Endocrinology*. 2019; 65(4): 216–226 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/probl10087
 21. Sencha A.N., Sencha Ekaterina A., Patrunov Yu.N., Aleksandrov Yu.K., Tukhbatullin M.G., Penyaeva E.I., Timofeeva L.A. *Ultrasound diagnosis of thyroid carcinoma*. Sencha A.N., Patrunov Yu.N., editors. Cham: Springer Verlag; 2019. P. 105–129. DOI: 10.1007/978-3-030-14451-7_6
 22. Rumyantsev P.O., Degtyarev M.V., Dzeytova D.S., Trukhin A.A., Slashchuk K.Yu., Sheremeta M.S., Serzhenko S.S., Yasuchenia V.S., Sirota Ya.I. Thyroid scintigraphy in diagnosis of nodular and diffuse thyroid pathology. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2019; 15(4): 138–147 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/ket12240
 23. Fisenko E.P., Sencha A.N., Katrich A.N., Sych Yu.P., Tsvetkova N.V., Borsukov A.V., Kostromina E.V. On the need to introduce the TI-RADS classification in Russia. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2019; 15(2): 55–63 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/ket10115
 24. Borsucov A.V. Analysis of the american and european versions of TI-RADS-2017: adaptability in Russian endocrinology. *Journal of New Medical Technologies*. 2019; 26(2): 25–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16388
 25. Liu B.J., Zhang Y.F., Zhao C.K., Wang H.X., Li M.X., Xu H.X. Conventional ultrasound characteristics, TI-RADS category and shear wave speed measurement between follicular adenoma and follicular thyroid carcinoma. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2020; 75(3): 291–301. DOI: 10.3233/CH-190750
 26. Zhang W.B., Xu W., Fu W.J., He B.L., Liu H., Deng W.F. Comparison of ACR TI-RADS, Kwak TI-RADS, ATA guidelines and KTA/KSThR guidelines in combination with SWE in the diagnosis of thyroid nodules. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2021; 78(2): 163–174. DOI: 10.3233/CH-201021
 27. Rager O., Radojewski P., Dumont R.A., Treglia G., Giovanella L., Walter M.A. Radioisotope imaging for discriminating benign from malignant cytologically indeterminate thyroid nodules. *Gland. Surg.* 2019; 8(Suppl 2): S118–S125. DOI: 10.21037/g.s.2019.03.06

ВКЛАД АВТОРОВ

Тимофеева Л.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, аппаратных и расходных материалов для проведения исследования.

Александров Ю.К.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Юсова М.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Алешина Т.Н.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Timofeeva L.A.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of patients, equipment and consumables.

Aleksandrov Yu.K.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Yusova M.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Aleshina T.N.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тимофеева Любовь Анатольевна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»; врач ультразвуковой диагностики автономного учреждения Чувашской Республики «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики.

<https://orcid.org/0000-0002-4707-8214>

Контактная информация: e-mail: adabai@mail.ru; тел. +7 (967) 475-18-46;

Московский проспект, д. 15, г. Чебоксары, 428015, Россия

Александров Юрий Константинович — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3887-5219>

Юсова Марина Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

<https://orcid.org/0000-0002-8034-5337>

Алешина Татьяна Николаевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

<https://orcid.org/0000-0002-5068-7598>

Lyubov A. Timofeeva* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Medicine Propaedeutics with course of diagnostic radiology, Ulyanov Chuvash State University; Physician (ultrasonic diagnostics), Republican Clinical Oncology Dispensary.

<https://orcid.org/0000-0002-4707-8214>

Contact information: e-mail: adabai@mail.ru; tel. +7 (967) 475-18-46;

Moskovskiy ave., 15, Cheboksary, 428015, Russia

Yurii K. Aleksandrov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Surgical Diseases, Faculty of Paediatrics, Yaroslavl State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3887-5219>

Marina A. Yusova — Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine Propaedeutics with course of diagnostic radiology, Ulyanov Chuvash State University.

<https://orcid.org/0000-0002-8034-5337>

Tatyana N. Aleshina — Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine Propaedeutics with course of diagnostic radiology, Ulyanov Chuvash State University.

<https://orcid.org/0000-0002-5068-7598>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ИНТЕНСТНЫЙ ПРОФИЛЬ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ К СИСТЕМАМ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ОПРОСНОЕ СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А. А. Курмангулов*, Ю. С. Решетникова

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия*

АННОТАЦИЯ

Введение. Система визуализации медицинских организаций включает в себя навигационные и информационные указатели, а также визуальные элементы оперативного управления. Исследования зрительного восприятия систем визуализации медицинских организаций представляют большой интерес с точки зрения медицинской социологии. Выявление современного интента посетителей во время нахождения на территории объектов здравоохранения по отношению к визуальной информации позволит лучше понять наиболее приемлемые для населения условия получения медицинских услуг и усовершенствовать процесс оказания медицинской помощи различным категориям граждан.

Цель исследования — установить современный интент населения Российской Федерации по отношению к системам визуализации медицинских организаций.

Методы. В социологическом исследовании приняли участие 7356 граждан из 85 субъектов Российской Федерации. В качестве основного источника информации брались результаты формализованного опроса с многоступенчатой стратифицированной территориальной случайной выборкой. Для структурирования характеристик интента по отношению к системам визуализации медицинских организаций использовался метод Канона. В зависимости от двух параметров (функциональность и удовлетворенность) характеристика визуализации была определена в одну из следующих категорий: привлекательные, линейные, обязательные, индифферентные или нежелательные атрибуты.

Результаты. Наибольший уровень одобрения среди характеристик систем визуализации установлен в отношении представления на информационных указателях достоверной информации. В группу с высоким уровнем одобрения респондентами вошли атрибуты наличия внешней навигации, представления информации по правилам и нормам русского языка, профессионального изготовления элементов систем визуализации, структурирования информации и использования современных информационных технологий. Наименьший уровень одобрения установлен в атрибуте наличия единого визуально-координированного стиля оформления медицинской организации. Самый неоднозначный интент респондентов среди характеристик систем визуализации выявлен по отношению к необходимости цветовой кодировки их объектов.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что население Российской Федерации имеет преимущественно сходный интенстный профиль основных атрибутов систем визуализации. В категорию обязательных атрибутов вошли два показателя: «Представление информации по правилам и нормам русского языка» и «Профессиональное изготовление элементов систем визуализации». Обязательные атрибуты являются базовыми характеристиками систем визуализации медицинских организаций. Данные характеристики не повышают уровень удовлетворенности посе-

тителей, но их отсутствие приведет к негативному восприятию системы визуализации медицинской организации.

Ключевые слова: визуализация, метод Кано, интент, навигация, квалиметрия, бережливое производство, социологическое исследование

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С. Интентный профиль населения Российской Федерации к системам визуализации медицинских организаций: одномоментное опросное социологическое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(6): 59–72. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-59-72>

Поступила 10.08.2021

Принята после доработки 10.10.2021

Опубликована 28.12.2021

PUBLIC INTENT PROFILE TOWARDS MEDICAL FACILITY VISUALISATION SYSTEMS IN RUSSIAN FEDERATION: A ONE-STAGE SOCIOLOGICAL SURVEY

Albert A. Kurmangulov*, Yuliya S. Reshetnikova

Tyumen State Medical University

Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia

ABSTRACT

Background. Medical facility visualisation systems comprise navigation, information panels and visual operation control elements. Visual perception surveys in medical institutions are of great value in medical sociology. Knowing the today's visitor intent towards visual content inside healthcare facilities will allow a better formulation of most comfortable arrangement of medical services and improvement of healthcare delivery to various visitor categories.

Objectives. An assessment of modern public intent towards medical visualisation systems in the Russian Federation.

Methods. A total of 7,356 citizens across 85 country subjects contributed to a sociological survey. Data of a formalised multistage stratified territorial random sampling survey were taken as main information source. The Kano model was used to organise intent towards attributes of medical visualisation systems. Depending on two parameters (functionality and satisfaction), the attributes were assigned between the categories of attractive, linear, obligatory, indifferent or undesirable.

Results. The highest approval level among the visualisation attributes was found towards accuracy of the information panel content. The high-level of respondent approval were external navigation, compliance to the Russian language style and rules, good-making of the element, content structuring and use of modern information technologies. The lowest approval level was in a visually unified medical institution design. The most contentious respondent intent was observed in relation to colour-coding of visualisation objects.

Conclusion. The survey recovered a generally similar public intent profile towards main visualisation system attributes in the Russian Federation. The mandatory included two attributes, "compliance to the Russian language style and rules" and "good-making of visualisation element". Mandatory attributes are baseline to medical visualisation systems. They do not improve the visitor's satisfaction, but their absence negatively impacts perception of healthcare visualisation systems.

Keywords: visualisation, Kano model, intent, navigation, qualimetry, lean production, sociological survey

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kurmangulov A.A., Reshetnikova Y.S. Public intent profile towards medical facility visualisation systems in russian federation: a one-stage sociological survey. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(6): 59–72. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-59-72>

Submitted 10.08.2021

Revised 10.10.2021

Published 28.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Система визуализации медицинских организаций включает в себя навигационные и информационные указатели, а также визуальные элементы оперативного управления [1–3]. В настоящее время составляющие системы визуализации рассматриваются в качестве критериев соответствия новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, создание и тиражирование которой является одной из ключевых задач федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи» в рамках национального проекта «Здравоохранение» [4, 5]. Достижение критерия «Организация системы навигации в медицинской организации» направлено на эффективное ориентирование посетителей объектов здравоохранения среди основных и коммуникационных помещений, правильное определение необходимого маршрута и перемещения по выбранному маршруту без существенных отклонений [6, 7]. Целевое значение критерия «Организация системы информирования в медицинской организации» предполагает обеспечение информационного сопровождения на пути следования пациента от входа в медицинскую организацию до необходимого объекта. Выполнение критерия «Визуальное управление процессами» нацелено на формирование с помощью информационного центра системы управления основными и вспомогательными процессами в соответствии с блоками модели SQDCM [8, 9].

Квалиметрия систем визуализации медицинских организаций — крайне сложная по методологической основе и технологическому исполнению задача с обязательной оценкой функциональности, доступности, эргономичности, эстетичности и безопасности отдельных элементов. В общей квалиметрии проведение оценочных исследований предполагает тестирование прототипов, отдельных элементов или интерфейсов потенциальными пользователями в процессе разработки дизайна и конструкций систем визуализации [10, 11]. Оценочные

исследования предназначены для выявления ожиданий людей в отношении разрабатываемых образцов в целях определения их полезности, удобства в использовании и востребованности [12]. Исторически оценочные исследования фокусировались на измерении таких переменных, как скорость и точность при выполнении задач, сейчас же оценка дизайна конструкций является всесторонней и учитывает обратную связь при измерении предпочтений, в том числе эстетическую и эмоциональную реакцию посетителей объектов здравоохранения [13].

В настоящее время в области информационных технологий стало широко использоваться понятие интента (от англ. intent — цель, намерение), под которым понимают желания и (или) намерения пользователя при введении запроса на информацию в каком-либо канале связи [14, 15]. В основе интент-анализа систем визуализации лежит прикладная задача понимания механизмов восприятия зрительной релевантной информации через поведенческие, лингвистические, психологические и социологические методы [16, 17]. Особенность интенций состоит в том, что формы их выражения очень разнообразны и могут быть как прямыми, открытыми, так и косвенными, неявными [18]. Технологический прорыв в химической, строительной, обрабатывающей промышленности привел к появлению принципиально новых материалов элементов систем визуализации [19]. Изготовление сложных встраиваемых и самостоятельных информационных указателей стало возможным благодаря применению профессиональных компьютерных программ, а прототипирование и макетирование дизайнерских проектов позволило создавать индивидуальные конструкции внутренних и внешних элементов [20, 21]. Внедрение в проектирование систем визуализации этапов концептуальной проработки, 3D-моделирования и эскизирования существенно улучшило эстетические и функциональные характеристики стендов, табличек, наклеек и других элементов системы визуализации [22]. В современном мире цифровые технологии значительно расширили

возможности визуализации в объектах здравоохранения [23, 24]. Стали появляться успешные практики внедрения в системы визуализации различных интерактивных дисплеев, мобильных устройств и технологий на основе изображений дополненной и виртуальной реальности [15, 21, 25]. В этих условиях становится важным понимание современного интента населения к визуализации в интерьерах и экстерьерах медицинских организаций.

В специализированной научной литературе практически отсутствуют данные об особенностях восприятия зрительной информации в условиях объектов здравоохранения [26]. В то же время исследования зрительного восприятия систем визуализации медицинских организаций представляют большой интерес с точки зрения медицинской социологии. Выявление современного интента посетителей во время нахождения на территории объектов здравоохранения по отношению к визуальной информации позволит лучше понять наиболее приемлемые для населения условия получения медицинских услуг и усовершенствовать процесс оказания медицинской помощи различным категориям граждан.

Цель исследования — установить современный интент населения Российской Федерации (РФ) по отношению к системам визуализации медицинских организаций.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено социологическое исследование в виде формализованного оценочного опроса с многоступенчатой стратифицированной территориальной случайной выборкой с целью включения в итоговую выборку респондентов из всех субъектов РФ.

Критерии соответствия

Критерии включения

Граждане РФ, достигшие возраста 14 лет и проживающие на момент проведения исследования на территории РФ.

Критерии невключения

Граждане других государств, постоянно или временно проживающие в РФ иностранные граждане, лица без гражданства, а также граждане РФ младше 14 лет и (или) проживающие на момент проведения исследования за пределами территории РФ.

Условия проведения

Исследование проведено на базе учебного центра бережливых технологий в здравоохра-

нении федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России).

Продолжительность исследования

Опрос респондентов проводился в период с сентября 2020 г. по июль 2021 г. Далее в течение 1 месяца осуществлялась обработка первичных данных и анализ результатов.

Описание социологического исследования

Анкетирование заключалось в сборе ответов на вопросы множественного выбора, открытые вопросы (развернутый ответ) и вопросы в виде короткого ответа. При разработке вопросов анкеты в качестве методологической базы использовалась авторская методика ALIDS (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021660423 «Способ оценки навигационных систем медицинских организаций по методу ALIDS», авторы: Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Брынза Н.С.).

Опрос проводился комбинированным способом: 77% ($n = 5660$) респондентов ответили на размещенную в информационно-телекоммуникационной сети Интернет анкету, 16% ($n = 1188$) заполнили анкету в письменном виде и 7% ($n = 508$) респондентов, по тем или иным причинам не имевшие возможности заполнить анкету в онлайн-формате или на физическом носителе (в основном пожилого возраста), ответили на вопросы устно при помощи волонтеров из числа студентов медицинских вузов и специалистов региональных центров первичной медико-санитарной помощи Министерства здравоохранения РФ.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Основной конечной точкой исследования является определение доли респондентов, одобряющих основные и дополнительные атрибуты системы визуализации медицинских организаций.

Дополнительные исходы исследования

Дизайном исследования не предусмотрены.

Анализ в подгруппах

Дизайн работы основывался на проверке нескольких гипотез с формированием для каждой гипотезы нескольких групп сравнения. Так, для проверки гипотезы о наличии гендерных особенностей восприятия были сформированы 2 группы (мужчины/женщины), возрастных

особенностей — 7 групп («14–17 лет», «18–24 года», «25–34 года», «35–44 года», «45–54 года», «55–64 года», «65 лет и старше»), особенностей территории проживания — 2 группы (сельское население/городское население).

Методы регистрации исходов

Для структурирования характеристик интенга к системам визуализации медицинских организаций использовался метод Кано. В зависимости от двух параметров (функциональность и удовлетворенность) характеристика визуализации была определена в одну из следующих категорий: привлекательный, линейный, обязательный, индифферентный или нежелательный атрибут.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Минимально необходимый для возможности экстраполяции результатов исследования на генеральную совокупность размер выборки рассчитывался по формуле определения выборки при бесповторном отборе и при условии известной генеральной совокупности. Для генеральной совокупности граждан РФ, равной 146 748 600 человек (данные на 1 января 2020 г., официальный сборник Федеральной службы государственной статистики «Регионы России. Социально-экономические показатели» за 2020 год), при доверительном коэффициенте $t = 2,5758$ (для обеспечения 99% вероятности безошибочного прогноза) для 50% величины показателя изучаемого признака (максимально возможная мера изменчивости) и предельной ошибке показателя в 2% минимальный объем репрезентативной выборки расчетно составил 4147 единиц наблюдения. Сформированная в ходе исследования выборка превысила минимально необходимую, что не противоречило выбранной методологии проведения исследования.

Методы статистического анализа данных

Анализ данных проводился с использованием статистических пакетов Statistica (версия 6.0). При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 7.0. Удельный вес исследуемых показателей представлен в виде относительной величины показателя в процентном измерении (%). Статистическое сравнение групп исследования проводилось с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат), являющегося непараметрическим аналогом дисперсионного анализа для сравнения нескольких групп по качественному признаку. Оценка связи между факторным и результативным признаками (нулевая гипотеза о равенстве ожидаемых частот ответов при пропорциональном распределении

респондентов в группах исследования по количеству возможных вариантов) осуществлялась с помощью произвольных сопряженных таблиц, где число значений факторного признака принималось равным 2 в случае гендерного и территориального анализов и 7 в случае проведения сравнения в различных возрастных группах, а число значений результативного признака — 5 по числу возможных вариантов ответа. Статистическая значимость присваивалась при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследовании приняли участие 7356 респондентов из 85 субъектов РФ в возрасте от 14 до 89 лет с соотношением женщин и мужчин 53,5 и 46,5% соответственно (рис. 1).

Распределение респондентов по возрасту было следующим (n , %): 0–17 лет — 373 (5,1%); 18–24 года — 1197 (16,3%); 25–34 года — 1423 (19,3%); 35–44 года — 1673 (22,7%); 45–54 года — 1378 (18,7%), 55–64 года — 933 (12,7%); 65 лет и старше — 379 (5,2%). Большая часть (57,3%) респондентов оказались в категории трудоспособного возраста (мужчины в возрасте 16–60 лет, женщины — 16–55 лет). Удельный вес городского населения в общей численности населения составил 78,6%.

По основным половозрастным параметрам, социально-экономическим показателям территории проживания выборочная совокупность характеризовалась репрезентативностью по отношению к генеральной совокупности.

Основные результаты исследования

Наибольший уровень одобрения (доля ответивших «Нормально, так и должно быть» или «Не ожидаю увидеть это, но мне понравится») среди характеристик систем визуализации установлен в отношении представления на информационных указателях достоверной информации (90%; 6633/7356) (табл. 1). В группу с высоким уровнем одобрения респондентами вошли атрибуты наличия внешней навигации (90%; 6589/7356), представления информации по правам и нормам русского языка (89%; 6509/7356), профессионального изготовления элементов систем визуализации (88%; 6466/7356), структурирования информации (87%; 6404/7356) и использования современных информационных технологий (87%; 6404/7356). Наименьший уровень одобрения установлен в атрибуте наличия единого визуально-координированного стиля оформления медицинской организации — 67% (4934/7356).

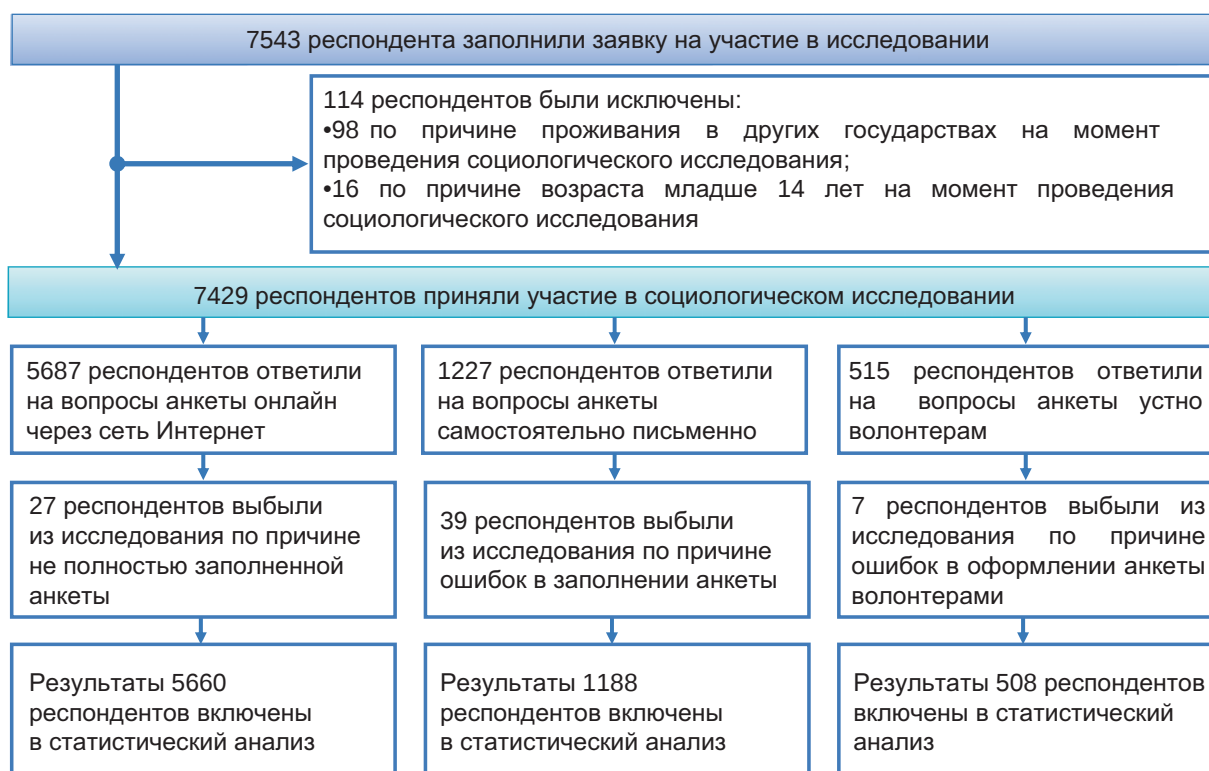


Рис. 1. Схема дизайна проведенного исследования.
Fig. 1. Study design flowchart.

Единственный атрибут систем визуализации, для которого наиболее распространенным среди респондентов ответом стала реакция «Не ожидаю увидеть это, но мне понравится», — доступность и эргономичность системы визуализации. Доля респондентов с отрицательной реакцией была сопоставима для всех атрибутов системы визуализации, кроме дизайнерских решений. Единый стиль оформления информационных указателей и общая ай-дентика с элементами интерьера и экстерьера медицинской организации вызвали у респондентов, проживающих в сельской территории, более нейтральную реакцию ($\chi^2 = 66,5$; $df = 4$; $p < 0,001$) по сравнению с городским населением, в котором профиль интента был сдвинут в сторону положительных оценок.

Гендерный анализ выявил статистически значимые различия в полученных ответах мужчин и женщин на вопрос об необходимости использования профессиональных материалов в изготовлении средств визуализации: для атрибута «+»: $\chi^2 = 197,4$; $df = 4$; $p < 0,001$ и для атрибута «-»: $\chi^2 = 218,7$; $df = 4$; $p < 0,001$. В то же время профиль ответов по данному атрибуту в разных возрастных категориях не выявил статистически значимых различий: для атрибута «+»: $\chi^2 = 272,2$; $df = 24$; $p > 0,05$ и для атрибута «-»: $\chi^2 = 312,5$; $df = 24$; $p > 0,05$.

Наиболее негативно воспринимаемыми респондентами (доля ответивших «Отрицательно, мне не понравится» или «Это недопустимо») характеристиками систем визуализации стали: наличие орфографических и фактических ошибок в текстовой информации (86%; 6348/7356), представление недостоверной информации (86%; 6348/7356), изготовление и отсутствие структурирования информации (82%; 6053/7356) (табл. 2).

Единственным среди всех исследуемых атрибутов «-» системы визуализации с преобладанием положительной оценки (55%; 4051/7356) стал атрибут использования однотипных конструкций. Обращает внимание и большой процент относительно других атрибутов респондентов (43%; 3174/7356), отреагировавших нейтрально на представление информации в системе визуализации лишь в текстовом исполнении. В то же время установлена идентичность структуры ответов респондентов различных возрастных групп в отношении представления информации как в структурированном ($\chi^2 = 315,6$; $df = 24$; $p > 0,05$), так и, наоборот, не в структурированном виде ($\chi^2 = 672,2$; $df = 24$; $p > 0,05$).

Самый неоднозначный интент респондентов среди характеристик систем визуализации выявлен по отношению к необходимости цветовой кодировки объектов визуализации. Цветовые

Таблица 1. Распределение вариантов отношения к наличию атрибутов («+») системы визуализации
Table 1. Survey structure for visualisation attribute presence («+»)

Атрибут системы визуализации	Варианты ответа, n (%)				
	Нормально, так и должно быть	Не ожидаю увидеть это, но мне понравится	Нейтрально/мне все равно	Отрицательно, мне не понравится	Это недопустимо
Единый дизайн элементов	4141 (56)	1747 (24)	979 (13)	417 (6)	72 (1)
Цветовая кодировка информации	3456 (46)	1747 (24)	1405 (19)	771 (10)	77 (1)
Единая айдентика	2903 (39)	2031 (28)	1382 (19)	911 (12)	129 (2)
Представление информации по правилам и нормам русского языка	5706 (78)	803 (11)	729 (10)	95 (1)	23 (<0,5)
Использование инфографики	4042 (55)	1501 (20)	1424 (19)	326 (4)	63 (1)
Профессиональное изготовление	5280 (72)	1186 (16)	700 (10)	151 (2)	39 (1)
Структурирование информации	5729 (78)	675 (8)	820 (11)	109 (1)	23 (<0,5)
Использование современных информационных технологий	4205 (57)	2199 (30)	883 (12)	47 (1)	22 (<0,5)
Наличие внешней навигации	4733 (64)	1856 (25)	696 (9)	52 (1)	19 (<0,5)
Представление достоверной информации	5574 (76)	1059 (14)	579 (8)	106 (1)	38 (1)
Доступность и эргономичность	1905 (26)	2945 (40)	1482 (20)	901 (12)	123 (2)
Видовое разнообразие	3306 (45)	2887 (39)	929 (13)	100 (1)	134 (2)

Таблица 2. Распределение вариантов отношения к отсутствию атрибутов («-») системы визуализации
Table 2. Survey structure for visualisation attribute absence («-»)

Атрибут системы визуализации	Варианты ответа, n (%)				
	Нормально, так и должно быть	Не ожидаю увидеть это, но мне понравится	Нейтрально/мне все равно	Отрицательно, мне не понравится	Это недопустимо
Различный дизайн элементов	1416 (19)	751 (10)	2028 (28)	2374 (32)	787 (11)
Одноцветная визуализация	2398 (33)	677 (9)	2227 (30)	1865 (25)	189 (3)
Отсутствие айдентики	1306 (18)	592 (8)	2330 (32)	2769 (38)	360 (5)
Наличие ошибок	289 (4)	206 (3)	513 (7)	1446 (20)	4902 (67)
Текстовое представление информации	924 (13)	272 (4)	3174 (43)	2410 (33)	572 (8)
Непрофессиональное изготовление	237 (3)	172 (2)	1138 (15)	2784 (38)	3025 (41)
Отсутствие структурирования информации	356 (5)	196 (3)	751 (10)	3453 (47)	2600 (35)
Отсутствие использования современных информационных технологий	402 (5)	206 (3)	1940 (26)	3288 (45)	1520 (21)
Отсутствие внешней навигации	420 (6)	239 (3)	1614 (22)	3634 (49)	1449 (20)
Представление недостоверной информации	384 (5)	174 (2)	676 (9)	3587 (49)	2535 (34)
Недоступность и неэргономичность	350 (18)	514 (8)	1330 (32)	2769 (38)	2393 (5)
Видовое однообразие	439 (6)	3612 (49)	1246 (17)	503 (7)	1556 (21)

решения стали единственным атрибутом, в котором одобрение их наличия и одобрение их отсутствия оказались наиболее популярными ответами. Различий в отношении респондентов к цветовой кодировке элементов визуализации между мужчинами и женщинами как в атрибуте «+» ($\chi^2 = 5,983$; $df = 4$; $p > 0,05$), так и в атрибуте «-» ($\chi^2 = 9,064$; $df = 4$; $p > 0,05$) не установлено.

Дополнительные результаты исследования

Не получены.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты проведенного исследования показали, что население РФ имеет преимущественно сходный интенстный профиль основных атрибутов систем визуализации. В то же время среди дополнительных атрибутов, особенно среди атрибутов дизайнерских решений, установлены гендерные и возрастные особенности профиля ответов респондентов.

Обсуждение основного результата исследования

Использование метода Кано позволило ранжировать характеристики систем визуализации

в зависимости от важности интента для населения (рис. 2). В категорию обязательных атрибутов вошли два показателя: «Представление информации по правилам и нормам русского языка» и «Профессиональное изготовление элементов систем визуализации». Обязательные атрибуты являются базовыми характеристиками систем визуализации медицинских организаций. Данные характеристики не повышают уровень удовлетворенности посетителей, но их отсутствие приведет к негативному восприятию системы визуализации медицинской организации.

Проведенное социологическое исследование показало, что в РФ государственные и муниципальные медицинские организации воспринимаются населением не только как объекты системы здравоохранения, но и как значимые государственные институты общественной жизни и социальной инфраструктуры населенного пункта и (или) территории. По этой причине к системе визуализации как к части визуальной системы медицинской организации должны предъявляться повышенные требования в отношении достоверности, актуальности и правовому соответствию размещаемой информации. Любая система визуализации состоит из графической и текстовой информации, что дополнительно определяет необходимость соответствия текстовых данных нормам и правилам правописания русского языка и государственных языков субъектов РФ в случае их наличия.



Рис. 2. Распределение атрибутов системы визуализации медицинских организаций по методу Кано.
Fig. 2. Kano diagram of medical visualisation system attributes.

Упрощенные элементы системы визуализации, сделанные из подручных средств, являются источником основных и дополнительных потерь, рассматриваемых в концепции бережливого производства. Использование в системе визуализации упрощенных указателей допустимо в рамках создания или совершенствования системы визуализации для уточнения и корректировки предъявляемых требований, улучшения характеристик и проверки функциональности отдельных элементов. В этом случае упрощенные указатели являются прототипом будущих элементов системы информирования.

В категорию индифферентных атрибутов систем визуализации медицинских организаций вошли семь атрибутов: «Структурирование информации», «Представление достоверной информации», «Наличие внешней навигации», «Единый дизайн элементов», «Использование современных информационных технологий», «Использование инфографики», «Цветовая кодировка информации» и «Единая айдентика». Данные атрибуты представляют собой характеристики системы визуализации, по поводу которых потенциальные пользователи не испытывают выраженных эмоций. Их отсутствие не влияет категориально на удовлетворенность пользователей ни положительно, ни отрицательно. В то же время данные атрибуты могут быть использованы для повышения функциональной и эстетической составляющих систем визуализации.

В категорию привлекательных атрибутов систем визуализации медицинских организаций вошел единственный атрибут — «Доступность и эргономичность». Данный атрибут лежит в основе эффектов ожидания (в англ. — *expectation effect*): гало-эффектов, хоторнского эффекта, эффекта Пигмалиона — поэтому повышает показатели удовлетворенности оказываемыми в медицинских организациях услугами. Однако, в отличие от обязательных или линейных атрибутов, если атрибуты, вызывающие восхищение, не представлены, то это обычно не является поводом для разочарования со стороны посетителя объектов здравоохранения.

Результаты проведенного исследования показали, что население РФ имеет преимущественно сходный интентивный профиль основных атрибутов систем визуализации. Среди гендерных особенностей отношения к системе визуализации медицинских организаций — большее внимание к дизайнерским решениям со стороны женщин. При этом, очевидно, результаты анализа Кано не являются стабильными в исторической перспективе и при наличии культурных, социальных,

экономических и (или) технологических изменений должны пересматриваться. Активное проектирование новых систем для медицинских организаций и совершенствование существующих систем визуального информирования в рамках различных преобразований объектов здравоохранения РФ способствуют появлению теоретических разработок и практических исследований в данной области. Более активное изучение интенга населения к системам визуализации позволит понять особенности поведения и ценностных установок разных категорий посетителей при обращении в различные типы объектов здравоохранения.

Ограничения исследования

В качестве основных ограничений проведенного исследования стоит указать две проблемы. Первая — как и при многих социологических исследованиях, сбор данных не предполагал механизмов проверки паспортной части анкеты (пол, возраст, регион проживания и др.). В связи с этим говорить о полном отсутствии умышленных и неумышленных ошибок в заполняемых формах невозможно. С целью минимизации данного методологического риска количество респондентов было увеличено до 177% от расчетной минимальной (100%) выборки.

Вторая проблема заключается в отсутствии в настоящее время утвержденной методики оценки архитектурно-организационных, содержательных, информационных, дизайнерских и конструктивно-технологических решений систем визуализации. В контексте институционального пространства в медицинском сообществе организаторов здравоохранения до сих пор существует неопределенность в экспликации и систематизации основных требований к оценке визуализации государственных и муниципальных объектов здравоохранения. По этой причине невозможно говорить о том, насколько представленные в анкете вопросы отражают атрибуты системы визуализации, учитывая тот факт, что в оригинальной методике ALIDS предусматривается оценка системы визуализации медицинской организации по 50 атрибутам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Организаторам здравоохранения, прежде всего руководителям медицинских организаций, следует принять во внимание установленные в ходе настоящего исследования особенности интенвного профиля населения по отношению к атрибутам систем визуализации. Дальнейшая разработка перспективных подходов к проекти-

рованию систем визуализации, ориентированных на создание универсальных функционально-планировочных и инженерно-конструктивных указателей, позволит осуществить модернизацию объектов здравоохранения в соответствии с изменившимися требованиями к системе здравоохранения, обеспечит эффективность и устойчивое развитие уже построенных зданий медицинских организаций.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Комитетом по этике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ул. Энергетиков, д. 26, г. Тюмень, Россия), протокол № 94 от 19.06.2020 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Committee for Ethics of Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Energetikov str., 26, Tyumen, Russia), Minutes No. 94 of 19.06.2020.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Верменникова Л.В., Лупишко А.Н., Веселова Д.В. Leap-технологии как эффективный способ трансформации процессов и внедрения цифровых технологий в образовательной организации. *Вестник Удмуртского университета. Серия Экономика и право*. 2020; 30(3): 325–332. DOI: 10.35634/2412-9593-2020-30-3-325-332
2. Гарифуллин Т.Ю., Авдеева М.В., Панов В.П., Филатов В.Н. Направления и методы совершенствования деятельности регистратуры при реализации проекта «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь». *Социальные аспекты здоровья населения*. 2020; 66(3): 4. DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-3-3
3. Курмангулов А.А., Брынза Н.С. Перспективы стандартизации навигационных систем медицинских организаций Российской Федерации (Обзор). *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2020; 11–12: 3–10. DOI: 10.26347/1607-2502202011-12003-010
4. Гайворонская Т.В., Верменникова Л.В., Чабанец Е.А., Рыкова А.А. Применение анализа поля сил и модели организационных изменений К. Левина для повышения эффективности реализации концепции «бережливый вуз» в студенческой среде. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(1): 152–165. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-152-165
5. Алексеенко С.Н., Арженцов В.Ф., Верменникова Л.В., Веселова Д.В., Дегтярев В.С., Стародубов В.И. Особенности управления изменениями в медицинской организации в рамках реализации федерального проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь». *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 18–28. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-5-18-28
6. Старых Н.П., Егорова А.В. Значение целевых показателей национального проекта «Здравоохранение» в оценке эффективности регионального здравоохранения. *Среднерусский вестник общественных наук*. 2020; 15(1): 143–161. DOI: 10.22394/2071-2367-2020-15-1-143-161
7. Мирошниченко М.А., Голобородько Е.О., Сарычева И.Н. Методология эффективного управления на основе принципов бережливого производства. *Вестник Академии знаний*. 2020; 2(37): 178–183. DOI: 10.24411/2304-6139-2020-10161
8. Шкарин В.В., Симakov С.В., Ивашева В.В., Емельянова О.С., Чепурина Н.Г., Багметов Н.П., Ломовцев М.С. Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Опыт региона: проблемы, решения. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2020; 7–8: 20–26. DOI: 10.26347/1607-2502202007-08020-026
9. Маев Д.В. Развитие бережливого управления процессами на предприятиях социальной сферы. *Вестник Удмуртского университета. Серия Экономика и право*. 2021; 31(5): 820–826. DOI: 10.35634/2412-9593-2021-31-5-820-826
10. Bitkina O. V., Kim H. K., Park J. Usability and user experience of medical devices: An overview of the current state, analysis methodologies, and future challenges. *International Journal of Industrial Ergonomics*. 2020; 76: 102932. DOI: 10.1016/j.ergon.2020.102932
11. Манукян В.К. Применение программных приложений для моделирования физических процессов в радиотехнике и электронике в условиях дистанционного обучения. *Физика волновых процессов и радиотехнические системы*. 2021; 24(1): 89–97. DOI: 10.18469/1810-3189.2021.24.1.89-97
12. Simon S.S., Castellani M., Belleville S., Dwolatzky T., Hampstead B.M., Bahar-Fuchs A. The design, eval-

- uation, and reporting on non-pharmacological, cognition-oriented treatments for older adults: Results of a survey of experts. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2020; 6(1): e12024. DOI: 10.1002/trc2.12024
13. Tarkkanen K., Harkke V. Scope of usability tests in IS development. *AIS Transactions on Human-Computer Interaction*. 2019; 11(3): 136–156. DOI: 10.17705/1thci.00117
 14. Моисеева А.В. К вопросу об экспериментальных методах в психолингвистике: метод интен-анализа vs «встречный текст» А.И. Новикова. *Тенденции развития науки и образования*. 2020; 65-4: 30–33. DOI: 10.18411/lj-09-2020-119
 15. Tsilimigras D.I., Mehta R., Merath K., Bagante F., Paredes A.Z., Farooq A., Pawlik T.M. Hospital variation in textbook outcomes following curative-intent resection of hepatocellular carcinoma: an international multi-institutional analysis. *Hpb*. 2020; 22(9): 1305–1313. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.12.005
 16. Бронников И.А., Горбачев М.В., Кононенко О.С., Тимирчев И.К. Медиаактивизм и гражданская мобилизация: генезис и тенденции *Вестник Московского государственного областного университета*. 2021; 1: 44–60. DOI: 10.18384/2224-0209-2021-1-1061
 17. Ding H., He Q., Zhou Y., Dan G., Cui S. An individual finger gesture recognition system based on motion-intent analysis using mechanomyogram signal. *Frontiers in neurology*. 2017; 8: 573. DOI: 0.3389/fneur.2017.00573
 18. Wang S., Bansal C., Nagappan N. Large-scale intent analysis for identifying large-review-effort code changes. *Information and Software Technology*. 2021; 130: 106408. DOI: 10.1016/j.inf-sof.2020.106408
 19. Blomsma F., Brennan G. The emergence of circular economy: a new framing around prolonging resource productivity. *Journal of Industrial Ecology*. 2017; 21(3): 603–614. DOI: 10.1111/jiec.12603
 20. Yin Z., Wu C., Yang Z., Liu Y. Peer-to-Peer indoor navigation using smartphones. *IEEE Journal on Selected Areas in Communications*. 2017; 35(5): 1141–1153. DOI: 10.1109/jsac.2017.2680844
 21. Курмангулов А.А., Набиева К.У., Рахимжанова А.К. Оценка содержательной части навигационных систем медицинских организаций с позиции бережливого производства. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(1): 70–83. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-70-83
 22. Samah K.A.F.A., Ibrahim S., Ghazali N., Suffi an M., Mansor M., Latif W.A. Mapping a hospital using Open Street Map and Graphhopper: A navigation system. *Bulletin of Electrical Engineering and Informatics*. 2020; 9(2): 661–668. DOI: 10.11591/eei.v9i2.2082
 23. Ford P., Fisher J., Paxman-Clarke L., Minichiello M. Effective wayfinding adaptation in an older National Health Service hospital in the United Kingdom: insights from mobile eye-tracking. *Design for Health*. 2020; 4(1): 105–121. DOI: 10.1080/24735132.2020.1729000
 24. Wang Q. Su M., Zhang M., Li R. Integrating Digital Technologies and Public Health to Fight Covid-19 Pandemic: Key Technologies, Applications, Challenges and Outlook of Digital Healthcare. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(11): 6053. DOI: 10.3390/ijerph18116053
 25. Shin B.S., Mou X., Mou W., Wang H. Vision-based navigation of an unmanned surface vehicle with object detection and tracking abilities. *Machine Vision and Applications*. 2018; 29: 95–112. DOI: 10.1007/s00138-017-0878-7
 26. Lim L., Kanfer R., Stroebel R.J., Zimring C.M. Backstage staff communication: The effects of different levels of visual exposure to patients. *HERD: Health Environments Research & Design Journal*. 2020; 13(3): 54–69. DOI: 10.1177/1937586719888903

REFERENCES

1. Vermennikova L.V., Lupishko A.N., Veselova D.V. Lean technologies as an effective way of transforming processes and introducing digital technologies in an educational organization. *Bulletin of the Udmurt University. Series Economics and Law*. 2020; 30(3): 325–332 (In Russ., English abstract). DOI: 10.35634/2412-9593-2020-30-3-325-332
2. Garifullin T.Yu., Avdeeva M.V., Panov V.P., Filatov V.N. Directions and methods of improving the activities of the registry in the implementation of the project «New model of a medical organization providing primary health care». *Social aspects of population health*. 2020; 66 (3): 4 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-3-3
3. Kurmangulov A.A., Brynza N.S. Prospects for navigation systems standardization in russian medical organizations (A review). *Problems of standardization in healthcare*. 2020; 11–12: 3–10 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26347/1607-2502202011-12003-010
4. Gaivoronskaya T.V., Vermennikova L.V., Chabanets E.A., Rykova A.A. Force field analysis and K. Lewin change model as leverages of "lean university" principles in student environment. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021; 28(1): 152–165 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-152-165
5. Alekseenko S.N., Arzhentsov V.F., Vermennikova L.V., Veselova D.V., Degtyarev V.S., Starodubov V.I. Features of change management in a medical organization within the framework of the federal project "Creation of a new model of a medical organization providing primary health care". *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019; 26(5): 18–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-5-18-28

6. Starykh N.P., Egorova A.V. The value of the target indicators of the national project "Health" in assessing the effectiveness of regional health care. *Central Russian Bulletin of Social Sciences*. 2020; 15(1): 143–161 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22394/2071-2367-2020-15-1-143-161
7. Miroshnichenko M.A., Goloborod'ko E.O., Sarycheva I.N. Methodology of effective management based on the principles of lean production. *Bulletin of the Academy of Knowledge*. 2020; 2(37): 178–183 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/2304-6139-2020-10161
8. Shkarin V.V., Simakov S.V., Ivasheva V.V., Emel'yanova O.S., Chepurina N.G., Bagmetov N.P., Lomovtsev M.S. A new model of a medical organization providing primary health care. experience of the region: problems, solutions. *Problems of standardization in healthcare*. 2020; 7–8: 20–26 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26347/1607-2502202007-08020-026
9. Maev D.V. Development of lean process management at social enterprises. *Bulletin of the Udmurt University. Series Economics and Law*. 2021; 31 (5): 820–826 (In Russ., English abstract). DOI: 10.35634/2412-9593-2021-31-5-820-826
10. Bitkina O. V., Kim H. K., Park J. Usability and user experience of medical devices: An overview of the current state, analysis methodologies, and future challenges. *International Journal of Industrial Ergonomics*. 2020; 76: 102932. DOI: 10.1016/j.ergon.2020.102932
11. Manukyan V.K. Application of software applications for modeling physical processes in radio engineering and electronics in the context of distance learning. *Physics of wave processes and radio engineering systems*. 2021; 24(1): 89–97 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18469/1810-3189.2021.24.1.89-97
12. Simon S.S., Castellani M., Belleville S., Dwolatzky T., Hampstead B.M., Bahar-Fuchs A. The design, evaluation, and reporting on non-pharmacological, cognition-oriented treatments for older adults: Results of a survey of experts. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2020; 6(1): e12024. DOI: 10.1002/trc2.12024
13. Tarkkanen K., Harkke V. Scope of usability tests in IS development. *AIS Transactions on Human-Computer Interaction*. 2019; 11(3): 136–156. DOI: 10.17705/1thci.00117
14. Moiseeva A.V. On the issue of experimental methods in psycholinguistics: the method of intent analysis vs "counter text" A.I. Novikov. *Trends in the development of science and education*. 2020; 65-4: 30–33 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18411/lj-09-2020-119
15. Tsilimigras D.I., Mehta R., Merath K., Bagante F., Paredes A.Z., Farooq A., Pawlik T.M. Hospital variation in textbook outcomes following curative-intent resection of hepatocellular carcinoma: an international multi-institutional analysis. *Hpb*. 2020; 22(9): 1305–1313. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.12.005
16. Bronnikov I.A., Gorbachev M.V., Kononenko O.S., Timirchev I.K. Media activism and civic mobilization: genesis and trends. *Bulletin of the Moscow State Regional University*. 2021; 1: 44–60 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18384/2224-0209-2021-1-1061
17. Ding H., He Q., Zhou Y., Dan G., Cui S. An individual finger gesture recognition system based on motion-intent analysis using mechanomyogram signal. *Frontiers in neurology*. 2017; 8: 573. DOI: 10.3389/fneur.2017.00573
18. Wang S., Bansal C., Nagappan N. Large-scale intent analysis for identifying large-review-effort code changes. *Information and Software Technology*. 2021; 130: 106408. DOI: 10.1016/j.infsof.2020.106408
19. Blomsma F., Brennan G. The emergence of circular economy: a new framing around prolonging resource productivity. *Journal of Industrial Ecology*. 2017; 21(3): 603–614. DOI: 10.1111/jiec.12603
20. Yin Z., Wu C., Yang Z., Liu Y. Peer-to-Peer indoor navigation using smartphones. *IEEE Journal on Selected Areas in Communications*. 2017; 35(5): 1141–1153. DOI: 10.1109/jsac.2017.2680844
21. Kurmangulov A.A., Nabieva K.U., Rakhimzhanova A.K. Substantive navigation systems in medical institutions: a lean perspective *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021; 28(1): 70–83 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-70-83
22. Samah K.A.F.A., Ibrahim S., Ghazali N., Suffi an M., Mansor M., Latif W.A. Mapping a hospital using Open Street Map and Graphhopper: A navigation system. *Bulletin of Electrical Engineering and Informatics*. 2020; 9(2): 661–668. DOI: 10.11591/eei.v9i2.2082
23. Ford P., Fisher J., Paxman-Clarke L., Minichiello M. Effective wayfinding adaptation in an older National Health Service hospital in the United Kingdom: insights from mobile eye-tracking. *Design for Health*. 2020; 4(1): 105–121. DOI: 10.1080/24735132.2020.1729000
24. Wang Q. Su M., Zhang M., Li R. Integrating Digital Technologies and Public Health to Fight Covid-19 Pandemic: Key Technologies, Applications, Challenges and Outlook of Digital Healthcare. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(11): 6053. DOI: 10.3390/ijerph18116053
25. Shin B.S., Mou X., Mou W., Wang H. Vision-based navigation of an unmanned surface vehicle with object detection and tracking abilities. *Machine Vision and Applications*. 2018; 29: 95–112. DOI: 10.1007/s00138-017-0878-7
26. Lim L., Kanfer R., Stroebel R.J., Zimring C.M. Backstage staff communication: The effects of different levels of visual exposure to patients. *HERD: Health Environments Research & Design Journal*. 2020; 13(3): 54–69. DOI: 10.1177/1937586719888903

ВКЛАД АВТОРОВ

Курмангулов А.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислитель-

ных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Решетникова Ю.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, проведение анализа и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Kurmangulov A.A.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Reshetnikova Yu.S.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, inter alia, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Курмангулов Альберт Ахметович* — кандидат медицинских наук, руководитель учебного центра бережливых технологий в здравоохранении; доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>

Контактная информация: e-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru; тел.: +7 (909) 181-02-02;

ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия

Albert A. Kurmangulov* — Cand. Sci. (Med.), Head of the Training Centre for Lean Technologies in Healthcare; Assoc. Prof., Chair of Public Health and Healthcare, Institute of Continuous Professional Education, Tyumen State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>

Contact information: e-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru; tel: +7 (909) 181-02-02;

Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia

Решетникова Юлия Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6726-7103>

Yuliya S. Reshetnikova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Public Health and Healthcare, Institute of Continuous Professional Education, Tyumen State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6726-7103>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

И.Н. Бондаренко

*Общество с ограниченной ответственностью
«Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики»
ул. Авиаконструктора Миля, д. 15, корп. 1, г. Москва, 109431, Россия*

АННОТАЦИЯ

Введение. Эстетическая медицина и пластическая хирургия ежегодно дополняются новыми методами коррекции возрастных изменений. Исследования ученых направлены на снижение риска развития острых ситуаций, возникающих после манипуляций по эстетическим показаниям, поиск эффективных способов их диагностики и лечения. Актуальной проблемой остается визуализация сосудистых и несосудистых осложнений контурной пластики, нитевой имплантации, рубцовых атрофий постакне, послеродовых стрий, посттравматических и послеоперационных рубцов.

Цель обзора — предоставить информацию о современных методах визуализации в эстетической медицине для определения перспективных направлений развития ультразвукового исследования высокого разрешения в диагностике рубцовых атрофий.

Методы. Поиск публикаций и анализ информации в электронных библиографических базах данных осуществляли на ресурсах PubMed, eLibrary, Web of science, Cyberleninka, Cochrane Library за период с 2017 по 2021 год. Использовали контент-анализ, ключевые слова и фразы: ультразвуковая диагностика кожи, диагностика в косметологии, осложнения контурной пластики, осложнения аппаратного омоложения, диагностика рубцовых атрофий, facial ultrasound, ultrasound in dermatology, complications in cosmetology.

Результаты. Изучен 351 источник, в обзор вошло 57. Анализ отечественной и зарубежной литературы за последнее десятилетие показал, что преимущественно ультразвуковое исследование (УЗИ) в косметологии проводилось линейными датчиками 12, 14 МГц на поверхности сканирования. Активное применение высокочастотных датчиков в дерматологии и эстетической медицине получило развитие в последние годы. Опубликованы работы по диагностике сосудистых и несосудистых осложнений контурной пластики лица, имплантации косметологических нитей, оценке динамики возрастных изменений, контролю терапии псориаза, онихомикоза. Исследования по визуализации рубцов единичные и не раскрывают в полном объеме возможности применения УЗИ для контроля их лечения на разных этапах.

Заключение. С учетом динамического развития применения ультразвукового исследования высокого разрешения в эстетической медицине перспективным направлением научного поиска является уточнение роли УЗИ в диагностике рубцовых атрофий различного происхождения, определение информативности диагностических критериев, разработка методов прогноза и мониторинга эффективности лечения.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика кожи, диагностика в косметологии, осложнения контурной пластики, диагностика рубцовых атрофий, ультразвуковое исследование

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бондаренко И.Н. Новые возможности применения ультразвукового исследования в эстетической медицине: систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(6): 73–89. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-73-89>

Поступила 07.08.2021

Принята после доработки 16.10.2021

Опубликована 28.12.2021

NEW OUTREACH OF ULTRASOUND IN AESTHETIC MEDICINE: A SYSTEMATIC REVIEW

Igor N. Bondarenko

Central Research Institute for Diagnostic Radiology LLC
Aviakonstruktora Milya str., 15, corp. 1, Moscow, 109431, Russia

ABSTRACT

Background. Aesthetic medicine and plastic surgery accrue with new methods for aging correction by year. Research is aimed at reducing the acute complications risk of aesthetic surgeries and finding effective routes of their diagnosis and treatment. Vascular and non-vascular contouring complications imaging, thread implantation, atrophic postacne scars, postpartum striae, posttraumatic and postoperative scars remain the topical issues.

Objectives. A review of current imaging techniques in aesthetic medicine to outline promising avenues in the diagnostics of atrophica cicatrix using high-resolution ultrasound methods.

Methods. Bibliography was mined and analysed in the PubMed, eLibrary, Web of Science, Cyberleninka and Cochrane Library databases for the period of 2017–2021. Content analysis was used with the keyword queries: facial ultrasound [ультразвуковая диагностика кожи], ultrasound in dermatology [диагностика в косметологии], contouring complications [осложнения контурной пластики], complications in cosmetology, complications of hardware rejuvenation [осложнения аппаратного омоложения], atrophic scar diagnostics [диагностика рубцовых атрофий].

Results. Among 351 studied, 57 sources were included in the review. An analysis of past-decade national and foreign literature revealed prevalence of surface linear array 12 and 14 MHz transducers in ultrasonic (US) cosmetology. High-frequency transducers in dermatology and aesthetic medicine have actively developed in recent years. Evidence is published on vascular and non-vascular facial contouring complications diagnosis, aesthetic thread implantation, aging dynamics, psoriasis and onychomycosis control. Scar imaging studies are sparse and not uncovering the full US potential to control their various-stage treatment.

Conclusion. A dynamic advancement of high-resolution US in aesthetic medicine paves the promising ways of research into the US capacities for various-origin atrophic scar diagnosis, informative diagnostic criteria elaboration and the development of prognostic and treatment efficacy control techniques.

Keywords: skin ultrasound, cosmetology diagnostics, contouring complications, atrophic scar diagnosis, ultrasonography

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Bondarenko I.N. New outreach of ultrasound in aesthetic medicine: a systematic review. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(6): 73–89. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-73-89>

Submitted 07.08.2021

Revised 16.10.2021

Published 28.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Эстетическая медицина и пластическая хирургия ежегодно дополняются новыми методами коррекции возрастных изменений. Широкий выбор технологий позволяет специалистам решать поставленные задачи не только хирургическим путем, но и малоинвазивными процедурами, такими как инъекции филлеров, имплантация косметологических нитей, воздействие физиотерапевтическими факторами [1, 2]. Ежегодно выполняется более 12 миллионов нехирургических манипуляций, но вместе с ростом количества процедур увеличивается число осложнений¹ [3]. Сосудистые осложнения — наиболее часто встречающиеся после инъекций филлеров [4, 5]. Исследования ученых направлены на снижение риска развития острых ситуаций, связанных с окклюзией сосудов, поиск эффективных способов их диагностики и терапии [6]. Стандартом лечения считается введение препаратов, содержащих фермент гиалуронидазу, для предварительной диагностики используют ультразвуковое исследование (УЗИ) [7–12]. Кроме лица активно коррекции возрастных изменений подвергаются шея, тыльная поверхность кистей рук [1]. С этой целью в мягкие ткани вводят препараты различной химической природы, а эффективность процедур изучают, исследуя биопсийный материал [13]. Гистологические методы оценки результатов являются стандартными в научных целях и редко используются в эстетической медицине [14–16]. Ультразвуковое исследование позволяет неинвазивно проводить диагностику на разных этапах лечения. Опубликованы результаты исследования результативности процедуры введения препаратов на основе гидроксиапатита кальция в мягкие ткани тыльной поверхности кистей рук с применением ультразвуковой визуализации [17, 18]. Также изучалась анатомия кистей рук с помощью УЗИ, сопоставляли результаты с диссекционным анатомическим материалом [19, 20]. Ведутся научные работы по сравнительному анализу толщины кожи, полученные при ее биопсии и УЗИ [21].

Ультразвук используют не только для диагностики осложнений в косметологии, но и в оценке эффективности проводимой терапии разных

дерматологических нозологий [22]. Опубликованы работы по мониторингу лечения псориаза, онихомикоза под ультразвуковым контролем [23–26]. Представлены результаты научной работы, посвященной изучению диагностических возможностей ультразвукового исследования высокого разрешения у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями кожи, доброкачественными и злокачественными образованиями [27]. В исследовании показана роль соноэластографии в оценке патологических изменений кожи и подкожной клетчатки². В эстетической медицине для оценки степени выраженности изменений эластичности мягких тканей использовали двухмерную эластографию сдвиговой волной с оценкой модуля их упругости (модуль Юнга)³. В отечественной и зарубежной литературе у производителей диагностического ультразвукового оборудования не описаны датчики, поддерживающие режим эластографии сдвиговой волной с частотой на поверхности сканирования выше 15 МГц.

Ультразвуковая диагностика в эстетической медицине предусмотрена приказом № 381н⁴. В 5 пункте указано, что в кабинете врачебного приема проводится консультирование пациентов и перечислены методы обследования, в том числе ультразвуковое исследование эпидермиса, дермы, гиподермы, сосудов кожи и подкожной клетчатки, поверхностных мышц. Визуализация указанных анатомических структур возможна датчиками высокой частоты начиная от 17,5 МГц, оптимально 10–22 МГц на поверхности сканирования [28]. Ультразвуковое исследование кожи, мягких тканей лица, шеи, кистей рук следует проводить на оборудовании экспертного класса с режимами компрессионной эластографии с использованием современных режимов исследования микроциркуляторного русла (SMI и microV) для определения кровотока в сосудах с низкими скоростями диаметром менее 1 мм и являющихся более чувствительными, чем режим цветового доплеровского картирования и энергетического картирования⁵.

Актуальной проблемой в эстетической медицине остается коррекция рубцовых атрофий различного генеза: постакне, послеродовые стрии,

¹ American Society for Aesthetic Plastic Surgery. Cosmetic Surgery National Data Bank Statistics; 2019. 26p. Available: https://www.surgery.org/sites/default/files/Aesthetic-Society_Stats2019Book_FINAL.pdf

² Курлович М.В. Ультразвуковое исследование высокого разрешения в диагностике заболеваний кожи и подкожной клетчатки: дис. ... канд. мед. наук. МГМСУ, 2016. 178 с.

³ Бычкова Н.Ю., Бабочкин А.Б., Васильев В.Г. Применение ультразвуковой диагностики для оценки эффективности метода биорегуляции. *Метаморфозы*. 2020; (30–31): 19–24.

⁴ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 апреля 2012 г. № 381н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “косметология”» (с изменениями и дополнениями). М.: 2012.

⁵ Васильев А.Ю., Привалова Е.Г., Бондаренко И.Н. *Ультразвуковое исследование в косметологии*. М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2020. 112 с.

посттравматические и послеоперационные рубцы [29, 30]. Лечение данного вида нозологий занимаются несколько специальностей: хирурги, дерматологи, врачи-косметологи. Большое количество работ посвящено методам коррекции поставке лазерными технологиями и другими физиотерапевтическими факторами, а также хирургическим путем [31–33]. Исследования по визуализации рубцов единичные и не раскрывают в полном объеме возможности применения УЗИ для контроля их лечения на разных этапах.

Цель обзора — предоставить информацию о современных методах визуализации в эстетической медицине для определения перспективных направлений развития ультразвукового исследования высокого разрешения в диагностике рубцовых атрофий.

МЕТОДЫ

Критерии приемлемости

Проведен обзор литературы по теме новых возможностей применения ультразвукового исследования в эстетической медицине.

Критерии включения

Включали исследования с 01.01.2017 г. по 01.05.2021 г., относящиеся к ультразвуковой диагностике и гистологии кожи, мягких тканей лица, шеи, кистей рук в норме, при осложнениях после косметологических процедур, рубцовых атрофиях.

Критерии исключения

Исключали публикации с результатами, полученными в процессе исследования линейными датчиками менее 12 МГц, до 31.12.2016 г., не относящиеся к эстетической медицине, пластической хирургии, дерматологии, рубцовым атрофиям.

Источники информации

Поиск публикаций и анализ информации в электронных библиографических базах данных осуществляли на ресурсах PubMed, eLibrary, Web of science, Cyberleninka, Cochrane Library.

Поиск

Использовали контент-анализ, ключевые слова и фразы для русскоязычных источников: ультразвуковая диагностика кожи, диагностика в косметологии, осложнения контурной пластики, осложнения аппаратного омоложения, диагностика рубцовых атрофий; для англоязычных источников: facial ultrasound, ultrasound in dermatology, complications in cosmetology. Анализ проводили без использования

специализированных программных средств, отбор полнотекстовых источников осуществляли после рассмотрения рефератов.

Получение и анализ данных

Данные, взятые из каждого исследования, включали: частотные характеристики датчиков, характер изменений кожи и мягких тканей, химический состав филлеров, локализация патологического процесса, размер выборки, год публикации.

В представленном систематическом обзоре сводная статистика не использовалась по причине неоднородности материала, что препятствовало проведению статистической обработки и метаанализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор и характеристика исследований

Изучено 350 источников. Анализ проведен по материалам оригинальных статей, клинических случаев, системных обзоров на русском и английском языках, описывающих методы исследования в эстетической медицине, дерматологии в норме и при патологии. Включены 52 полнотекстовые статьи, 4 обзора, 1 клинический случай. Контакт с авторами статей не устанавливался. Всего в списке литературы представлено 57 источников. Этапы поиска по базам данных представлены на рисунке 1.

Результаты отдельных исследований

Анализ отечественной и зарубежной литературы за последнее 5 лет показал, что преимущественно исследования в косметологии проводились линейными датчиками 12, 14 МГц на поверхности сканирования, не адаптированных для визуализации всех слоев кожи, ее сосудов и нижележащих структур [34]. Большинство публикаций посвящены результатам сравнения ультразвукового исследования с химической природой филлеров и диагностике осложнений после их введения [35–38]. Отечественный и мировой опыт обобщен в научных работах пластических хирургов совместно с неврологами, дерматовенерологами [39, 40]. Верификацию диагноза проводили лучевыми методами, определяли характер изменения мягких тканей с помощью УЗИ и МРТ, на основании полученных данных выбирали тактику лечения⁶ [41]. Активное применение высокочастотных датчиков в эстетической медицине получило развитие в последние годы во многом благодаря работам российских ученых [42–44]. Изучена роль УЗИ при планировании контурной пластики лица, созданы экспериментальные модели инородных

⁶ Карпова Е.И., Картелишев А.В. *Контурная инъекционная пластика мягких тканей лица. Система оптимизации*. М.: БИНОМ; 2016. 216 с.

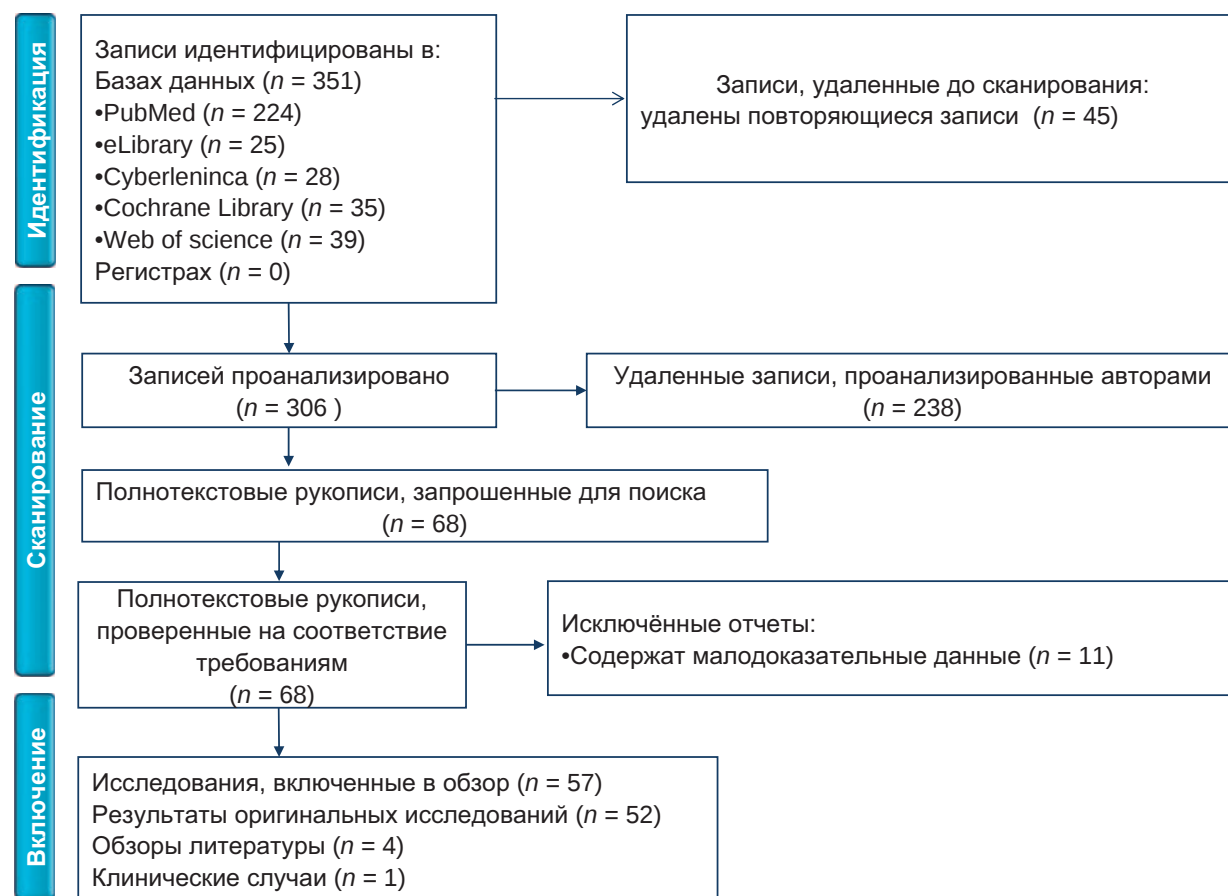


Рис. 1. Блок-схема отбора литературных источников.

Fig. 1. Literature selection workflow.

тел [42, 45]. Показана высокая эффективность методики в определении характера изменений в тканях после инъекций филлеров на основе гиалуроновой кислоты, гидроксиапатита кальция, силикона.

Характерными ультразвуковыми признаками для гиалуроновой кислоты без признаков биодеградации на разных сроках после введения, по данным литературы, являются анэхогенная или гипоэхогенная однородная структура, четкость и ровность контуров, округлая, овоидная форма болюсов. У части пациентов, от 10 до 20%, отмечали наличие гиперэхогенной капсулы по периферии филлера. Силикон визуализировался анэхогенными включениями с гиперэхогенной капсулой, силиконовое масло — в виде зоны повышенной эхогенности с акустической тенью. Препараты на основе гидроксиапатита кальция определялись гиперэхогенными структурами с неровными нечеткими контурами [42, 44].

В структуре несосудистых осложнений после инъекции гиалуроновой кислоты, по данным разных авторов, первое место занимает развитие отеков [44, 46]. Отличительной особенно-

стью филлеров на основе гиалуроновой кислоты у пациентов с клиникой отека были нечеткость контуров и равномерное повышение эхогенности окружающей ткани, что соответствовало инфилтративным изменениям.

УЗИ не только информативно в диагностике причин отеков и мониторинге их лечения, но и применяется для введения препаратов гиалуронидазы под ультразвуковой навигацией [35, 44]. УЗИ используют для оценки результатов терапии возрастных изменений после воздействия лазером, радиоволновой терапии [2]. Появились первые исследования по изучению семиотики косметологических нитей, определении с помощью ультразвука причин осложнений после их имплантации [47]. Показано, что воспалительные осложнения возникают в период до 6 месяцев, характеризуются наличием инфилтративных изменений вокруг нити, гиперкоррекция развивается на сроках 6–12 месяцев, связана с увеличением диаметра нити более 1 мм и поверхностным расположением на границе дермы с гиподермой [48].

Изучаются возможности применения современных диагностических режимов, таких как эла-

стография в оценке возрастных изменений [49–53]. Особое внимание заслуживают режимы доплеровских технологий, позволяющие визуализировать сосудистые структуры кожи [54, 55].

Получены данные ультразвукового исследования высокочастотными датчиками о динамике изменения ультразвуковой картины дермы и мягких тканей лица у женщин разных возрастных групп [55]. Ультразвуковое исследование кожи, ее сосудов, подкожной жировой клетчатки выполняли на оборудовании экспертного класса, последовательно сканируя кожу и мягкие ткани линейными датчиками 10–22 МГц в В-режиме и с применением доплеровских технологий, затем линейным датчиком 6–18 МГц в режиме компрессионной эластографии. УЗИ проводили на толстом слое геля между эпидермисом и поверхностью датчика, чтобы не оказывать излишнее давление на кожу. Для измерения толщины отдельных структур применяли В-режим, в котором эпидермис визуализируется гиперэхогенной структурой, дерма в норме дифференцирована на гипоехогенный сосочковый слой и гиперэхогенный сетчатый. В режиме ЦДК оценивали количество сосудов в зоне интереса. При УЗИ максимальная толщина дермы была в средней трети лица $1,87 \pm 0,35$ мм, минимальная в периорбитальной области $0,95 \pm 0,12$ мм и тыльной поверхности кистей рук $0,89 \pm 0,13$ мм.

Уменьшение толщины кожи с возрастом происходит за счет сосочкового слоя дермы. В исследовании также показана разница интенсивности

кровоснабжения дермы среди женщин молодого и среднего возраста, васкуляризация с возрастом ухудшается [55]. Подкожная жировая клетчатка визуализировалась неоднородной изохогенной структурой с множественными гиперэхогенными септами, отсутствовала в периорбитальной области и тыльной поверхности кистей рук, слабо выражена на передней поверхности шеи, в среднем составляла 1,1–1,2 мм [55]. В указанных анатомических областях максимальные риски развития гиперкоррекции возникают при нитевой имплантации и контурной пластике [48]. Похожие результаты были получены в исследовании О. Н. Крымова и соавт. 2017 г. по оценке гистологических особенностей строения кожи лица, показано, что толщина дермы отличается на разных участках лица с максимальными значениями в области кожи лба, минимальными в проекции переносицы и век [56].

Методологическая особенность ультразвукового исследования микрососудов дермы заключается в использовании частоты повторения импульса (ЧПИ) менее 1 КГц [55]. На рисунке 2 представлены эхограммы неизменной кожи лица пациента Р., 50 лет.

Возможность в режиме реального времени неинвазивно оценивать кровотоки открывает новые перспективы применения ультразвукового исследования в оценке смены фаз регенерации, например при формировании рубца. Свежий рубец содержит большое количество гликозаминогликанов и хорошо васкуляризирован, по мере «старения» уменьшается количество сосудов

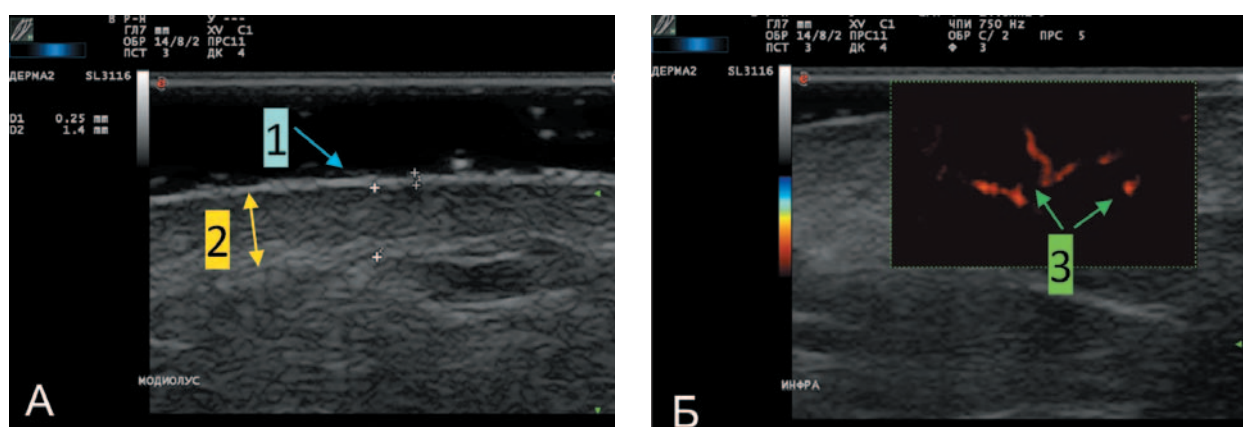


Рис. 2. Ультразвуковое исследование дермы средней трети лица датчиком 10–22 МГц в В-режиме (А) и режиме *microV* (Б), глубина сканирования 7 мм. Стрелка 1 — эпидермис, гиперэхогенная неоднородная полоса толщиной 0,25 мм с признаками эксфолиации за счет нарушения целостности верхней пластины. Стрелка 2 — дерма, неоднородная структура с гипоехогенным сосочковым и гиперэхогенным сетчатым слоем, общая толщина 1,4 мм. Стрелка 3 — сосуды дермы и гиподермы.

Fig. 2. Facial middle-third dermal ultrasonography in 10–22 MHz B-mode (A) and *microV* mode (B), 7 mm scan depth. Arrow 1 — epidermis, hyperechoic heterogeneous 0.25 mm-thick band with exfoliation signs due to violated upper lamina integrity. Arrow 2 — dermis, heterogeneous structure with hypoechoic papillary and hyperechoic reticular layers, 1.4 mm total thickness. Arrow 3 — dermal and hypodermal vessels

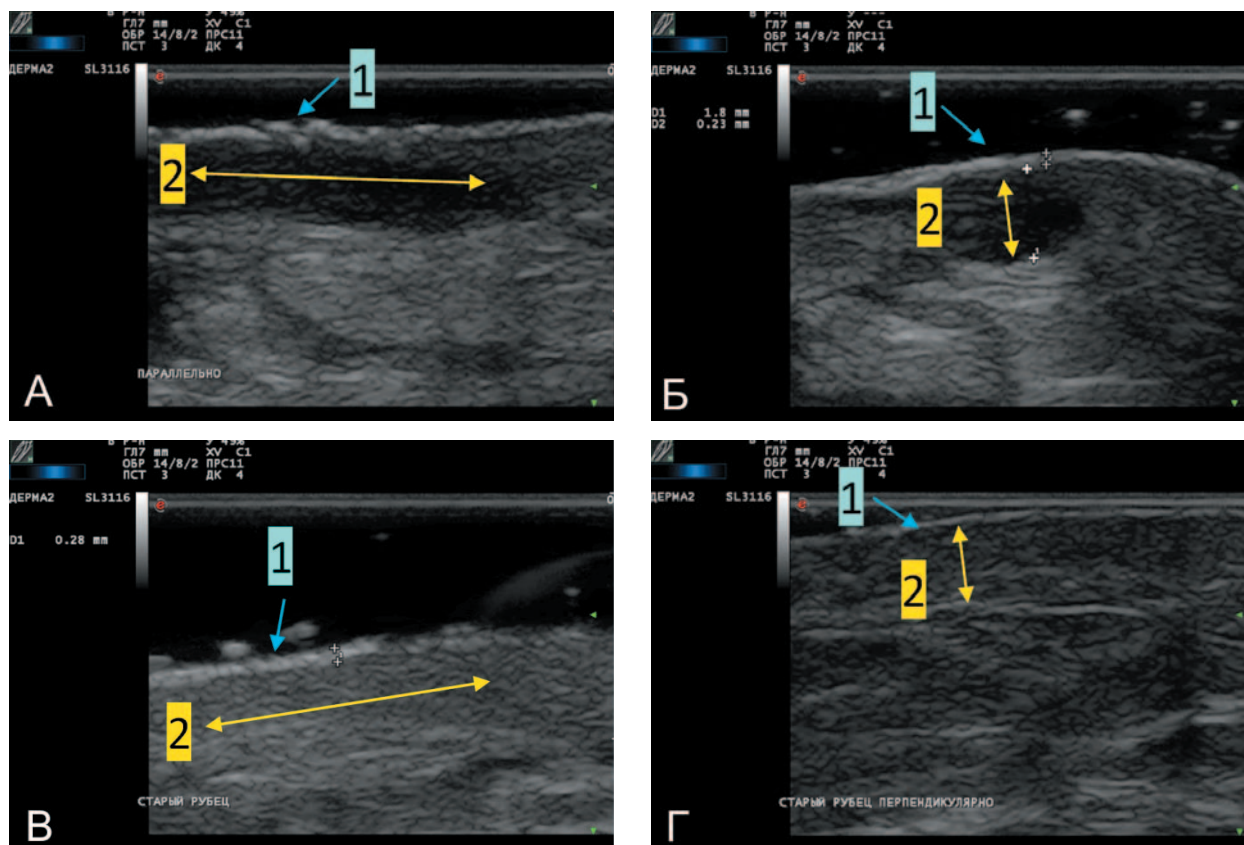


Рис. 3. Ультразвуковое исследование послеоперационного рубца через 2 (рис. А, Б) и 14,5 месяца (рис. В, Г) датчиком 10–22 МГц в В-режиме, глубина сканирования 7 мм, в продольной (А, В) и поперечной (Б, Г) плоскостях сканирования. Сонограммы (А, Б): эпидермис определяется неоднородной гиперэхогенной линией толщиной 0,23 мм (стрелка 1). Рубец (стрелка 2) визуализируется неоднородной структурой пониженной эхогенности, близкой к анэхогенной, с множественными мелкими изоэхогенными включениями, без дифференцировки на слои, толщиной 1,8 мм. Сонограммы (В, Г): эпидермис (стрелка 1) определяется неоднородной гиперэхогенной полосой с признаками эксфолиации, толщиной 0,28 мм. Рубцовая ткань визуализируется (стрелка 2) однородной структурой умеренно повышенной эхогенности без дифференцировки на слои.

Fig. 3. Postoperative scar ultrasonography past 2 (A, B) and 14.5 months (B, G), 10–22 MHz B-mode, 7 mm scan depth, longitudinal (A, B) and transverse (B, G) planes. Sonograms A, B. Epidermis defined by 0.23 mm-thick heterogeneous hyperechoic line (arrow 1). Scar (arrow 2) visualised as 1.8 mm-thick lower-, nearly anechoic unstratified heterogeneous structure with multiple small isoechoic inclusions. Sonograms B, G. Epidermis (arrow 1) defined by 0.28 mm-thick heterogeneous hyperechoic band with exfoliation signs. Scar tissue (arrow 2) visualised as mid-high-echoic unstratified homogeneous structure.

и гликозаминогликанов⁷. В исследовании по сравнению результатов биопсии и УЗИ высокого разрешения рубцов на примере 10 пациентов корреляции выявлено не было [57]. В другой научной работе, по сопоставлению результатов исследования кожи высокочастотными датчиками и гистологии пациента со склеродермией, корреляция обнаружена [22]. На рисунке 3 представлены изображения послеоперационного рубца мягких тканей области правого надколенника у пациентки Р., 50 лет, через 2 и 14,5 месяца после ушивания раны. Отличительной особенностью от неизмененных тканей было отсутствие дифференциров-

ки дермы на слои. Рубец через 2 месяца при УЗИ визуализировался анэхогенной структурой с изоэхогенными множественными включениями, через 14,5 месяца соответствовал ткани умеренно повышенной эхогенности.

В режиме цветового доплеровского картирования при ЧПИ 250 и 750 Гц сосудистые структуры в рубцах через 2 и 14,5 месяца не определялись (рис. 4).

Современные высокочастотные датчики позволяют фиксировать кровоток в низкоскоростных сосудах за счет возможностей регулировать

⁷ Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. СПб.: ОАО «Искусство России»; 2007. 224 с.

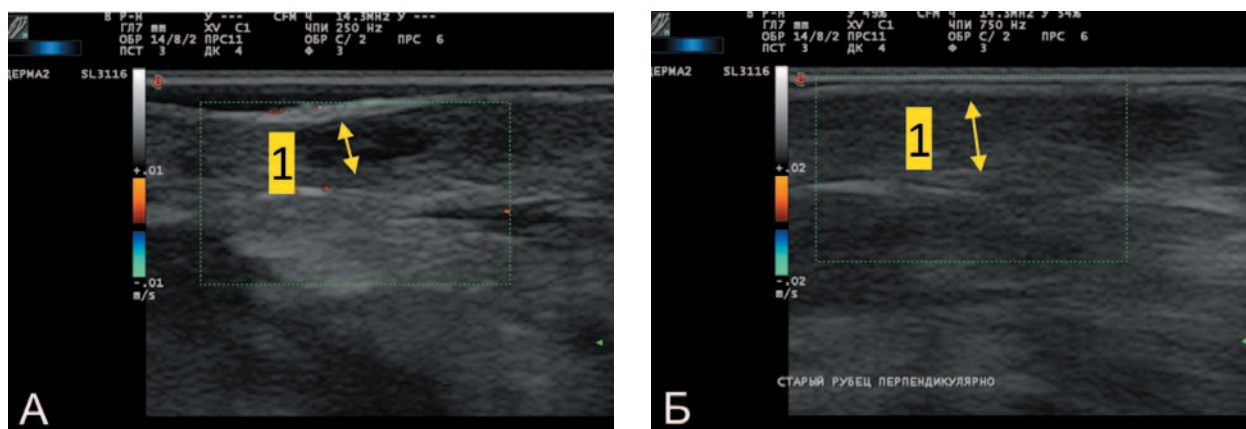


Рис. 4. Ультразвуковое исследование послеоперационного рубца через 2 (А) и 14,5 месяцев (Б) датчиком 10–22 МГц в режиме ЦДК, глубина сканирования 7 мм, поперечный срез. Сосуды в зоне интереса не визуализируются. Стрелка 1 — рубец.

Fig. 4. Postoperative scar ultrasonography past 2 (A) and 14.5 months (B), 10–22 MHz CDI mode, 7 mm scan depth, cross-section. Vessels in area of interest not visualised. Arrow 1 — scar.

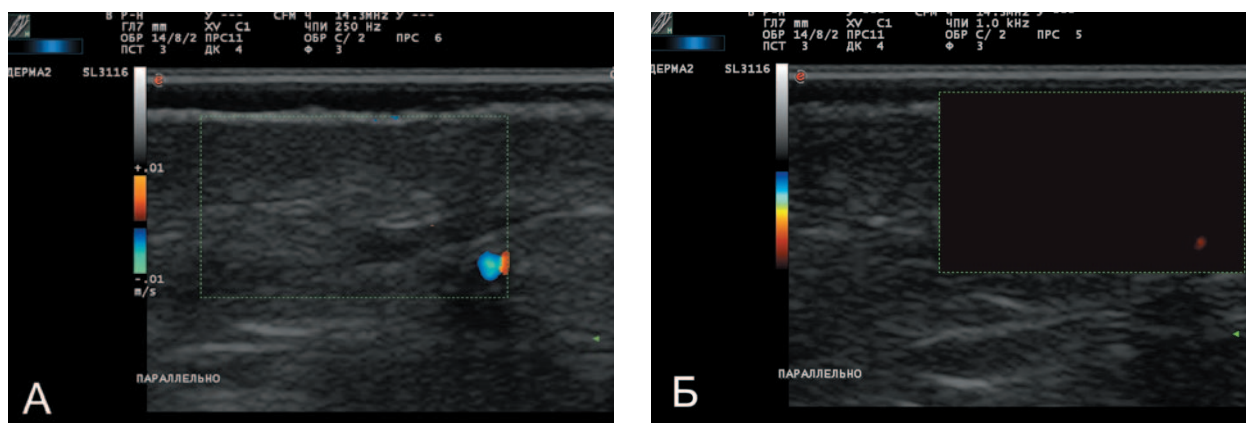


Рис. 5. Ультразвуковое исследование послеоперационного рубца через 2 месяца в режиме ЦДК при ЧПИ 250 Гц (А) и microV при ЧПИ 1 КГц (Б).

Fig. 5. Postoperative scar ultrasonography past 2 months, 250 Hz PRF CDI (A) and 1 kHz PRF microV mode (B).

частоту повторения импульса до 150 Гц как в режиме ЦДК, так и microV. Ниже представлен пример исследования васкуляризации вышеприведенного рубца через 2 месяца после операции в режиме ЦДК и microV (рис. 5).

В режиме компрессионной эластографии рубцы отличались по жесткости. Через 2 месяца после операции структура рубца соответствовала спектру жестких и среднежестких тканей, спустя 14,5 месяца — спектру средней жесткости (рис. 6). Плотность в процентах измеряли относительно участка неизменной дермы, которые на рисунке 6 (В, Г) соответствуют выделенной зоне Z1, аналогичный по площади участок рубцовой ткани — Z2.

На эхограммах рисунка 7 представлен пример ультразвукового исследования рубцов большого пальца правой руки у мужчины 39 лет через 2 недели и 30 лет после однотипной травмы, порезом лезвием ножа.

УЗИ позволяет оценить кровоснабжение рубцовой ткани на разных этапах формирования, определить тип сосуда, а также глубину расположения. На рисунке 8 показаны эхограммы левой носогубной складки в проекции рубца у женщины 45 лет через 1,5 года после травмы. Рубцовая ткань соответствовала гиперэхогенной структуре в мягких тканях носогубной складки толщиной 7,5 мм от поверхности эпидермиса (рис. 8 А). В режиме ЦДК определялся сосуд, по спектру кровотока — артерия (рис. 8 Б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждение основного результата

Отечественными пластическими хирургами проводилась комплексная оценка толщины мягких тканей лица с использованием высокочастотных датчиков 6–18 МГц и режима компрессионной эластографии до аутооттрансплантации жировой ткани и после, на разных этапах

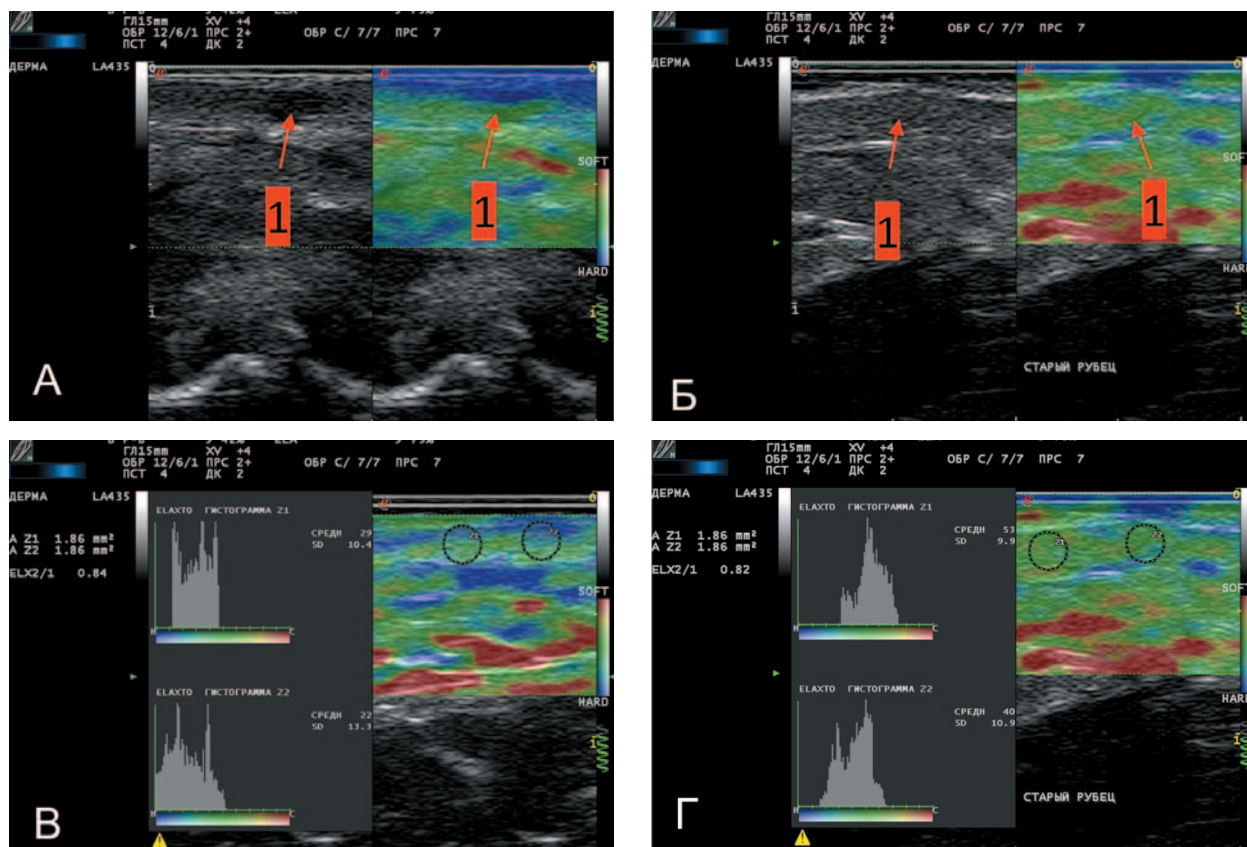


Рис. 6. Ультразвуковое исследование послеоперационного рубца датчиком 6–18 МГц в режиме компрессионной эластографии через 2 (А, В) и 14, 5 месяцев (Б, Г), глубина сканирования 15 мм, поперечный срез. Стрелка 1 — рубец.

Fig. 6 Postoperative scar ultrasonography, 6–18 MHz compression elastography past 2 (А, В) and 14.5 months (Б, Г), 15 mm scan depth, cross-section. Arrow 1 — scar.

послеоперационного периода, с оценкой относительной плотности в процентах⁸. В динамике после аутоотрансплантации менялась плотность тканей в режиме компрессионной эластографии и увеличилась толщина в серошкальном режиме.

Получен патент на изобретение, где определяли плотность филлеров относительно подкожной жировой клетчатки (ПЖК) в процентах⁹. Сравнивали ПЖК в стандартных точках с центральной частью филлера. Расчет относительной плотности проводился автоматически в программе и выводился на монитор, как показано на рисунке 6 В, Г. Компрессионную эластографию использовали для изучения жесткости дермы в разных возрастных группах [55]. Представляет интерес исследование режима компрессионной эластографии в диагностике рубцовых атрофий на разных этапах формирования посредством измерения соотношения

жесткости рубца относительно ПЖК или неизменной ткани.

Приведенные примеры ультразвукового исследования на разных этапах после травмы демонстрируют возможности метода в динамическом наблюдении за процессами в рубце. Полученные данные позволяют своевременно менять тактику коррекции и персонализировать протокол лечения, учитывать толщину эпидермиса рубца при выборе режимом, параметров воздействия высокоэнергетическими лазерами [42, 44, 47, 48, 55]. Рубцовая ткань через 2 недели после травмы отличалась наличием сосудов в зоне интереса, тогда как через 2 месяца сосудистые структуры не определялись. В В-режиме отсутствовала дифференцировка дермы на слои, при этом менялась эхогенность в динамике.

Ультразвуковое исследование высокого разрешения эффективно при верификации при-

⁸ Сенчихина О.А., Грищенко С.В. Липофилинг: современное состояние и перспектива применения в контурной пластике лица. *Метаморфозы*. 2018; 21: 16–24.

⁹ Пат. № 2726922 Российская Федерация. *Способ определения типа осложнений вследствие коррекции филлерами возрастных изменений мягких тканей лица*. Е.Г. Привалова, И.Н. Бондаренко, А.Ю. Васильев. Приоритет изобретения от 05.11.2019 г.

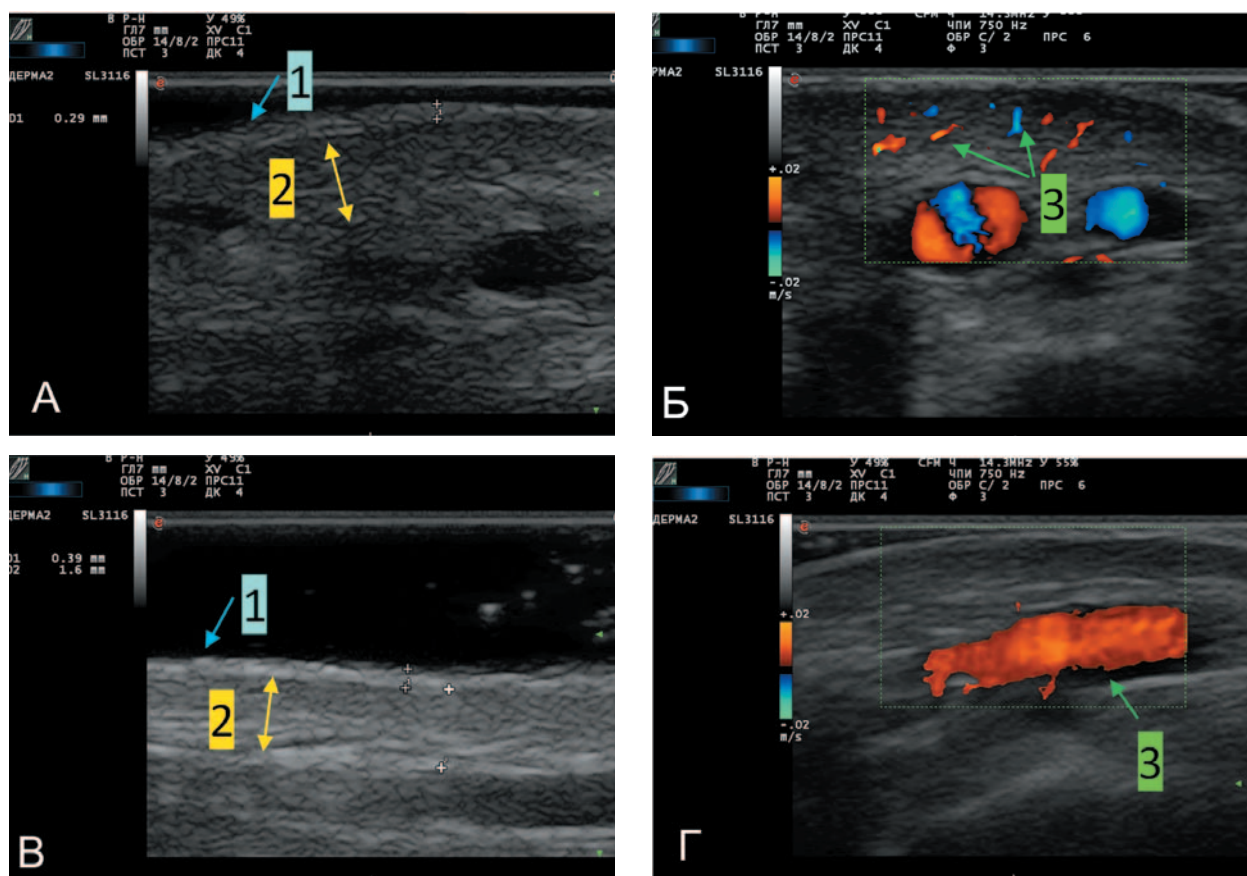


Рис. 7. Ультразвуковое исследование рубца после травмы через 2 недели (А, Б) и 30 лет (В, Г) датчиком 10–22 МГц в В-режиме (А, В), ЦДК (Б, Г), глубина сканирования 7 мм, продольная плоскость сканирования. Сонограммы (А, Б): эпидермис определяется неоднородной гиперэхогенной линией толщиной 0,29 мм (стрелка 1). Рубец (стрелка 2) визуализируется однородной структурой пониженной эхогенности без дифференцировки на слои. В режиме ЦДК в зоне интереса определяются множественные сосудистые структуры (стрелка 3). Сонограммы (В, Г): эпидермис (стрелка 1) определяется неоднородной гиперэхогенной полосой с признаками эксфолиации, толщиной 0,39 мм. Рубцовая ткань визуализируется (стрелка 2) однородной структурой умеренно повышенной эхогенности с нечеткой дифференцировкой на слои, толщиной 1,6 мм. В режиме ЦДК визуализируется сосуд, расположенный непосредственно под рубцом (стрелка 3 — сосуд). Сосудистые структуры в зоне интереса не определяются.

Fig. 7. Posttraumatic scar ultrasonography past 2 weeks (A, Б) and 30 years (B, Г), 10–22 MHz B-mode (A, B), CDI (Б, Г), 7 mm scan depth, longitudinal plane. Sonograms A, Б. Epidermis defined by 0.29 mm-thick heterogeneous hyperechoic line (arrow 1). Scar (arrow 2) visualised as homogeneous lower-echoic unstratified structure. CDI mode, multiple vascular structures in area of interest (arrow 3). Sonograms B, Г. Epidermis (arrow 1) defined by 0.39 mm-thick heterogeneous hyperechoic band with exfoliation signs. Scar tissue (arrow 2) visualised as 1.6 mm-thick midhigh-echoic fuzzy-stratified homogeneous structure. CDI mode, vessel (arrow 3) intimately underlies scar. Vascular structures unidentified in area of interest.

чин гиперкоррекции, определена роль ультразвука в диагностике изменения диаметра нити во времени, которое связано с синтезом коллагена [47, 48]. Согласно литературным данным, в течение 6 месяцев проходят процессы смены синтеза разных типов коллагена и изменения соотношения гликозаминогликанов с протеогликанами в структуре рубца [28–32]. Возможность визуализации сосудов позволяет специалистам эстетической медицины и хирургам оценивать риски их травматизации и учитывать регенераторный потенциал тканей с учетом интенсивности кровоснабжения [55].

При этом диагностика микроциркуляторного русла в режиме microV или SMI проста, неинвазивна, в отличие от введения контрастов с целью визуализации сосудов.

Кроме определения количественных показателей васкуляризации изучена диагностическая роль индекса резистентности микрососудов ногтевого ложа при лечении онихомикоза, который отражает динамику и эффективность проводимой терапии [25, 26]. Аналогичный принцип используют в оценке кровотока в новообразованиях челюстно-лицевой области при выборе

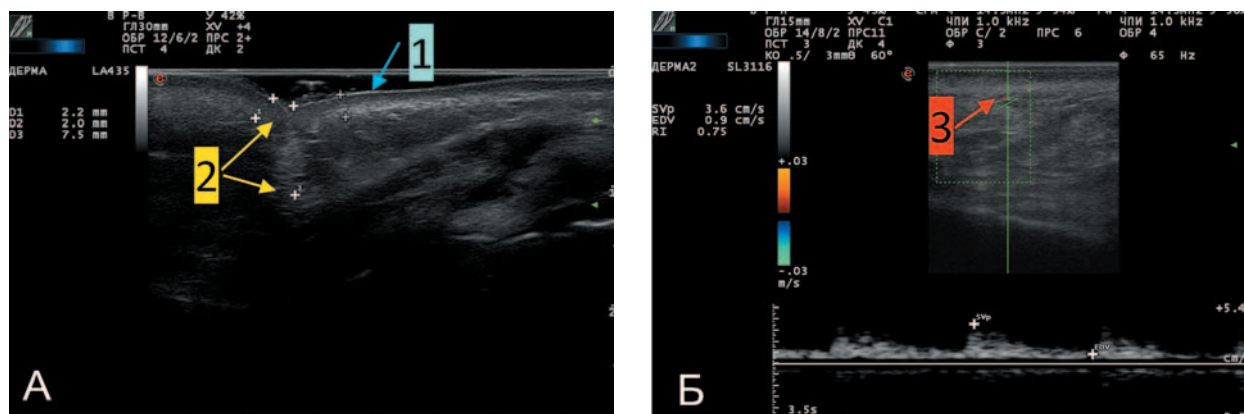


Рис. 8 Ультразвуковое исследование рубца после травмы через 1,5 года датчиком 6–18 МГц в В-режиме (А) и датчиком 10–22 МГц в режиме ЦДК (Б). Стрелка 1 — эпидермис, стрелка 2 — рубец, стрелка 3 — артерия.

Fig. 8 Posttraumatic scar ultrasonography past 1.5 years, 6–18 MHz B-mode (A) and 10–22 MHz CDI (Б). Arrow 1 — epidermis, 2 — scar, 3 — artery.

тактики лечения¹⁰. В эстетической медицине индекс резистентности лицевой артерии оценивают у пациентов с отеками, возникающими после инъекций филлеров¹¹.

Ограничение исследования

Анализ литературы показал ограниченное количество клинических исследований на репрезентативных выборках, посвященных визуализации рубцовых атрофий, что не позволяет уверенно экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор проведенных научных исследований, представленные в литературе данные, результаты собственных наблюдений автора показали эффективность применения ультразвуковой визуализации при диагностике осложнений после косметологических процедур. С учетом динамического развития применения ультразвукового исследования высокого разрешения в эстетической медицине перспективным направлением научного поиска является уточнение роли УЗИ, современных режимов (SMI, microV, компрессионной эластографии), роли индекса рези-

стентности сосудов микроциркуляторного русла в диагностике рубцовых атрофий различного происхождения, определение информативности диагностических критериев, разработка методов прогноза и мониторинга эффективности лечения рубцовых изменений.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике (пер. Гагаринский, д. 37, г. Москва, Россия), протокол № 06-19 от 13.06.2019 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Interuniversity Committee on Ethics (pereulok Gagarinsky, 37, Moscow, Russia), Protocol No. 06-19 as of 13 June 2019.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The author declares that no funding was received for this study.

¹⁰ Губайдулина Г.М., Верзакова И.В., Верзакова О.В. Региональная гемодинамика по результатам цветового дуплексного сканирования до и после криодеструкции кавернозной гемангиомы челюстно-лицевой области. *Health and Education Millennium*. 2017; 19 (6): 45–48.

¹¹ Бондаренко И.Н., Матишев И.Н. Контроль лечения отека мягких тканей лица после косметологических инъекционных процедур. *Эстетическая медицина*. 2018; (3): 302–309.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Чекмарева И.А., Паклина О.В., Тищенко А.Л., Абдусовидов Х.А., Агапова М.А. Морфологические изменения тканей после имплантации биодеградируемых нитей для коррекции инволюции кожи тыльной поверхности кисти. *Морфологические ведомости*. 2020; 28: 43–50. DOI: 10.20340/mv-mn.2020.28(1):43-50
- Юсова Ж.Ю., Степанова Т.В., Белков П.А. Комбинированное применение микросфокусированного ультразвука и аутологичной плазмы с клетками в коррекции инволютивных изменений кожи. *Медицинский алфавит*. 2019; 2(26): 105–109. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-105-109
- Singh K., Nooreydzan S. Nonvascular Complications of Injectable Fillers-Prevention and Management. *Indian J. Plast. Surg.* 2020; 53(3): 335–343. DOI: 10.1055/s-0040-1721872
- Halepas S., Peters S.M., Goldsmith J.L., Ferneini E.M. Vascular Compromise After Soft Tissue Facial Fillers: Case Report and Review of Current Treatment Protocols. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2020; 78(3): 440–445. DOI: 10.1016/j.joms.2019.10.008
- Kapoor K.M., Kapoor P., Heydenrych I., Bertossi D. Vision Loss Associated with Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Literature. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2020; 44(3): 929–944. DOI: 10.1007/s00266-019-01562-8
- Beleznay K., Carruthers J.D.A., Humphrey S., Carruthers A., Jones D. Update on Avoiding and Treating Blindness From Fillers: A Recent Review of the World Literature. *Aesthet. Surg. J.* 2019; 39(6): 662–674. DOI: 10.1093/asj/sjz053
- DeLorenzi C. New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events. *Aesthet. Surg. J.* 2017; 37(7): 814–825. DOI: 10.1093/asj/sjw251
- Sykes J.M. Commentary on: New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events. *Aesthet. Surg. J.* 2017; 37(7): 826–827. DOI: 10.1093/asj/sjx018
- Wang M., Li W., Zhang Y., Tian W., Wang H. Comparison of Intra-arterial and Subcutaneous Testicular Hyaluronidase Injection Treatments and the Vascular Complications of Hyaluronic Acid Filler. *Dermatol. Surg.* 2017; 43(2): 246–254. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000955
- Kwon H.J., Kim B.J., Ko E.J., Choi S.Y. The Utility of Color Doppler Ultrasound to Explore Vascular Complications After Filler Injection. *Dermatol. Surg.* 2017; 43(12): 1508–1510. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001173
- Schelke L.W., Decates T.S., Velthuis P.J. Ultrasound to improve the safety of hyaluronic acid filler treatments. *J. Cosmet. Dermatol.* 2018; 17(6): 1019–1024. DOI: 10.1111/jocd.12726
- Lima V.G.F., Regattieri N.A.T., Pompeu M.F., Costa I.M.C. External vascular compression by hyaluronic acid filler documented with high-frequency ultrasound. *J. Cosmet. Dermatol.* 2019; 18(6): 1629–1631. DOI: 10.1111/jocd.12901
- Kim J.S. Changes in Dermal Thickness in Biopsy Study of Histologic Findings After a Single Injection of Polycaprolactone-Based Filler into the Dermis. *Aesthet. Surg. J.* 2019; 39(12): NP484–NP494. DOI: 10.1093/asj/sjz050
- Могильная Г.М., Фомичева Е.В., Блатт Ю.Е. Иммуногистохимический профиль дермы при введении полимолочной кислоты. *Морфологические ведомости*. 2020; 28(1): 23–29. DOI: 10.20340/mv-mn.2020.28(1):23-29
- Могильная Г.М., Фомичева Е.В., Блатт Ю.Е. Морфогистохимическая характеристика импланта из полимолочной кислоты. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(6): 114–118. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-114-118
- Могильная Г.М., Фомичева Е.В., Блатт Ю.Е. Статус эпидермиса при введении препаратов «радиесс» и «люминара». *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; 4: 93–96. DOI: 10.25207/1608-6228-2015-4-93-96
- Barbara P. Hand Rejuvenation with CaHA Guided By Ultrasound. *Journal of Dermatology Research and Therapy*. 2020; 6(1). DOI: 10.23937/2469-5750/1510082
- Graivier M.H. Commentary on: Detailed Sonographic Anatomy of Dorsal Hand Augmentation With Hyaluronic Acid and Calcium Hydroxyapatite Fillers. *Aesthet. Surg. J.* 2019; 39(10): 1107–1108. DOI: 10.1093/asj/sjy322
- Kim J.S., Lee W., Oh W., Park J.A., Yang E.J. Identification of a suitable layer for injecting calcium hydroxylapatite fillers in the hands. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2021; 74(4): 866–873. DOI: 10.1016/j.bjps.2020.10.027
- Kim J.S. Detailed Sonographic Anatomy of Dorsal Hand Augmentation With Hyaluronic Acid and Calcium Hydroxyapatite Fillers. *Aesthet. Surg. J.* 2019; 39(10): 1096–1106. DOI: 10.1093/asj/sjy227
- Skrzypek E., Górnicka B., Skrzypek D.M., Krzysztof M.R. Granuloma as a complication of polycaprolactone-based dermal filler injection: ultrasound and histopathology studies. *J. Cosmet. Laser. Ther.* 2019; 21(2): 65–68. DOI: 10.1080/14764172.2018.1461229
- Kaplan V., Bolte C., Sazunic I., Wortsman X. Ultrasound Morphology of Stiff Skin Syndrome with Clinical and Histological Correlation. *Actas. Dermosifiliogr. (Engl. Ed.)*. 2019; 110(3): 247–248. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.ad.2017.12.016
- Cunha J.S., Amorese-O'Connell L., Gutierrez M., Qureshi A.A., Reginato A.M. Ultrasound Imaging of Nails in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2017; 3(2): 129–140. DOI: 10.1007/s40674-017-0067-x

24. Moreno M., Lisbona M.P., Gallardo F., Deza G., Ferran M., Pontes C., Luelmo J., Maymó J., Gratacós J. Ultrasound Assessment of Psoriatic Onychopathy: A Cross-sectional Study Comparing Psoriatic Onychopathy with Onychomycosis. *Acta. Derm. Venereol.* 2019; 99(2): 164–169. DOI: 10.2340/00015555-3060
25. Тлиш М.М., Шавилова М.Е., Матишев А.А. Механизмы действия и клиническая эффективность ультратонотерапии в комплексном лечении ониомикозов стоп. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2020; 97(3): 76–82. DOI: 10.17116/kurort20209703176
26. Тлиш М.М., Шавилова М.Е., Матишев А.А. Особенности ультразвуковой картины ногтевой пластины и окружающих ее тканей у пациентов с ониомикозом стоп. *Инфекционные болезни.* 2020; 18(4): 169–176. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-169-176
27. Троян В.Н., Васильев А.Ю., Крюков Е.В., Дмитращенко А.А., Курлович М.В., Лубашев Я.А., Асеева И.А. Ультразвуковое исследование высокого разрешения в дифференциальной диагностике злокачественных образований кожи и подкожной клетчатки. *Военно-медицинский журнал.* 2017; 338(7): 31–35. DOI: 10.17816/RMMJ73414
28. Привалова Е.Г. Возможности ультразвукового исследования в инъекционной косметологии. Лучевая диагностика в стоматологии, отоларингологии и офтальмологии (рентгенология, КТ, МРТ). *Лучевая диагностика и терапия.* 2019; (1S): 3038. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-S-1-30-38
29. Juhasz M.L.W., Cohen J.L. Microneedling for the Treatment of Scars: An Update for Clinicians. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2020; 13: 997–1003. DOI: 10.2147/CCID.S267192
30. Juhasz M., Fackler N., Pham C., Mesinkovska N.A. Combination Therapy Using Radiofrequency Microneedling and Corticosteroids for Hypertrophic Scars: A Case Report. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2020; 13(12): 27–28.
31. Shokri T., Smith J., Ducic Y. Paradigms in Complex Facial Scar Management. *Semin. Plast. Surg.* 2020; 34(4): 305–313. DOI: 10.1055/s-0040-1721768
32. Kim J. Topographic computer analysis for acne scar treatment on face accompanying biopsy study after dermal injection of hydrotoxin mixture. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021; 20(1): 75–83. DOI: 10.1111/jocd.13462
33. Gupta A., Kaur M., Patra S., Khunger N., Gupta S. Evidence-based Surgical Management of Post-acne Scarring in Skin of Color. *J. Cutan. Aesthet. Surg.* 2020; 13(2): 124–141. DOI: 10.4103/JCAS.JCAS_154_19
34. Омурзакова А.Т., Изранов В.А. Ультразвуковые особенности строения кожи лица. Ультразвуковая диагностика. *Лучевая диагностика и терапия.* 2020; 1S: 208–229. DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1S-208-229
35. Schelke L.W., Decates T.S., Velthuis P.J. Ultrasound to improve the safety of hyaluronic acid filler treatments. *J. Cosmet. Dermatol.* 2018; 17(6): 1019–1024. DOI: 10.1111/jocd.12726
36. Seok J., Kim J.M., Kwon T.R., Kim J.H., Li K., Kim B.J. Ultrasonography-guided curettage of poly-DL-lactic acid filler granulomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78(1): e5–e6. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.026
37. Mlosek R.K., Skrzypek E., Skrzypek D.M., Malinowska S. High-frequency ultrasound-based differentiation between nodular dermal filler deposits and foreign body granulomas. *Skin Res. Technol.* 2018; 24(3): 417–422. DOI: 10.1111/srt.12444
38. Pompeu M., Lima V., Magalhaes H.L., Regattieri N., Costa I.M.C. Foreign body granuloma treatment with 22-MHz ultrasound-guided corticoid infiltration. *J. Cosmet. Dermatol.* 2019; 18(3): 908–909. DOI: 10.1111/jocd.12750
39. Wortsman X. Sonography of Dermatologic Emergencies. *J. Ultrasound Med.* 2017; 36(9): 1905–1914. DOI: 10.1002/jum.14211
40. Карпова Е.И., Потекаев Н.Н., Мураков С.В., Данищук О.И., Демина О.М. Осложнения контурной инъекционной пластики лица: мировой и российский опыт. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2019; 4: 54–75. DOI: 10.17116/plast.hirurgia201904154
41. Mundada P., Kohler R., Boudabbous S., Toutous Trelu L., Platon A., Becker M. Injectable facial fillers: imaging features, complications, and diagnostic pitfalls at MRI and PET CT. *Insights Imaging.* 2017; 8(6): 557–572. DOI: 10.1007/s13244-017-0575-0
42. Привалова Е.Г. Применение УЗИ высокого разрешения в дифференциальной диагностике осложнений после контурной пластики лица. Лучевая диагностика в стоматологии, отоларингологии и офтальмологии. *Лучевая диагностика и терапия.* 2020; 1S: 43–55. DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1S-43-55
43. Шумина Я.А. Ультразвуковая диагностика инородных тел мягких тканей челюстно-лицевой области, используемых в косметологии. Лучевая диагностика в стоматологии, отоларингологии и офтальмологии. *Лучевая диагностика и терапия.* 2020; (1S): 54–55. DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1S-43-55
44. Бондаренко И.Н. Ультразвуковое исследование высокого разрешения в диагностике отеков после контурной пластики. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021; 28(1): 32–42. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-32-42
45. Privalova E.K., Shumina Ya.A., Vasilyev A.Yu., Bondarenko I.N. The phantom for studying foreign bodies' echo-signs. *International Journal of Biomedicine.* 2020; 10(2): 124–128. DOI: 10.21103/Article10(2)_OA7
46. Иконникова Е.В., Круглова Л.С., Зубарев А.В., Поткин С.Б., Гаранкин Н.А. Применение ультразвука для дифференциальной диагностики осложнений после контурной инъекционной пластики:

- клинический случай. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2019; 3: 70–74. DOI: 10.17116/plast.hirurgia201903170
47. Бондаренко И.Н. Ультразвуковое исследование высокого разрешения косметологических нитей после их имплантации в мягкие ткани лица и шеи. *Инновационная медицина Кубани*. 2021; 1: 28–33. DOI: 10.35401/2500-0268-2021-21-1-28-33
 48. Бондаренко И.Н. Роль ультразвукового исследования высокого разрешения в анализе структуры и причин осложнений после имплантации косметологических нитей в мягкие ткани лица и шеи. *Инновационная медицина Кубани*. 2021; 2: 14–20. DOI: 10.35401/2500-0268-2021-22-2-14-20
 49. Ambroziak M., Noszczyk B., Pietruski P., Guz W., Paluch Ł. Elastography reference values of facial skin elasticity. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019; 36(5): 626–634. DOI: 10.5114/ada.2018.77502
 50. Ambroziak M., Pietruski P., Noszczyk B., Paluch Ł. Ultrasonographic elastography in the evaluation of normal and pathological skin — a review. *Postepy. Dermatol. Alergol*. 2019; 36(6): 667–672. DOI: 10.5114/ada.2018.77069
 51. Paluch L., Ambroziak M., Pietruski P., Noszczyk B. Shear Wave Elastography in the Evaluation of Facial Skin Stiffness After Focused Ultrasound Treatment. *Dermatol. Surg.* 2019; 45(12): 1620–1626. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001881
 52. Paluch Ł., Pietruski P., Noszczyk B., Kwiek B., Ambroziak M. Intra-rater reproducibility of shear wave elastography in the evaluation of facial skin. *Postepy. Dermatol. Alergol*. 2020; 37(3): 371–376. DOI: 10.5114/ada.2018.81144
 53. Sobolewski P., Maślińska M., Zakrzewski J., Paluch Ł., Szymańska E., Walecka I. Applicability of shear wave elastography for the evaluation of skin strain in systemic sclerosis. *Rheumatol. Int*. 2020; 40(5): 737–745. DOI: 10.1007/s00296-020-04539-y
 54. Зубарев А.В. Новая эра высокочастотного ультразвука (18–24 МГц) в дерматологии и косметологии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; 1: 5–11. DOI: 10.26269/8sq6-m665
 55. Бондаренко И.Н. Ультразвуковая характеристика кожи, мягких тканей лица, шеи, кистей рук у женщин разных возрастных групп: нерандомизированное обсервационное кросс-секционное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(3): 16–28. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-3-16-28
 56. Карымов О.Н., Калашникова С.А., Соловьева И.О., Полякова Л.В. Гистотопографические особенности строения кожи лица. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2017; 6(1): 29–32. DOI: 10.18499/2225-7357-2017-6-1-29-32
 57. Agabalyan N.A., Su S., Sinha S., Gabriel V. Comparison between high-frequency ultrasonography and histological assessment reveals weak correlation for measurements of scar tissue thickness. *Burns*. 2017; 43(3): 531–538. DOI: 10.1016/j.burns.2016.09.008

REFERENCES

1. Chekmareva I.A., Paklina O.V., Tishchenko A.L., Abdvosidov Kh.A., Agapova M.A. Morphological changes of tissues after the implantation of the biodegradable threads for the correction of the involution of the opisthenar skin. *Morphological Statements*. 2020; 28: 43–50 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20340/mv-mn.2020.28(1):43-50
2. Yusova Zh.Yu., Stepanova T.V., Belkov P.A. Combined use of micro-focused ultrasound and autologous blood cells in correction of involutive skin changes. *Medical Alphabet*. 2019; 2(26): 105–109 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-105-109
3. Singh K., Nooreydzan S. Nonvascular Complications of Injectable Fillers-Prevention and Management. *Indian J. Plast. Surg.* 2020; 53(3): 335–343. DOI: 10.1055/s-0040-1721872
4. Halepas S., Peters S.M., Goldsmith J.L., Ferneini E.M. Vascular Compromise After Soft Tissue Facial Fillers: Case Report and Review of Current Treatment Protocols. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2020; 78(3): 440–445. DOI: 10.1016/j.joms.2019.10.008
5. Kapoor K.M., Kapoor P., Heydenrych I., Bertossi D. Vision Loss Associated with Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Literature. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2020; 44(3): 929–944. DOI: 10.1007/s00266-019-01562-8
6. Beleznyay K., Carruthers J.D.A., Humphrey S., Carruthers A., Jones D. Update on Avoiding and Treating Blindness From Fillers: A Recent Review of the World Literature. *Aesthet. Surg. J.* 2019; 39(6): 662–674. DOI: 10.1093/asj/sjz053
7. DeLorenzi C. New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events. *Aesthet. Surg. J.* 2017; 37(7): 814–825. DOI: 10.1093/asj/sjw251
8. Sykes J.M. Commentary on: New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events. *Aesthet. Surg. J.* 2017; 37(7): 826–827. DOI: 10.1093/asj/sjx018
9. Wang M., Li W., Zhang Y., Tian W., Wang H. Comparison of Intra-arterial and Subcutaneous Testicular Hyaluronidase Injection Treatments and the Vascular Complications of Hyaluronic Acid Filler. *Dermatol. Surg.* 2017; 43(2): 246–254. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000955
10. Kwon H.J., Kim B.J., Ko E.J., Choi S.Y. The Utility of Color Doppler Ultrasound to Explore Vascular Complications After Filler Injection. *Dermatol. Surg.* 2020; 46(3): 371–376. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001881

- tol. Surg.* 2017; 43(12): 1508–1510. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001173
11. Schelke L.W., Decates T.S., Velthuis P.J. Ultrasound to improve the safety of hyaluronic acid filler treatments. *J. Cosmet. Dermatol.* 2018; 17(6): 1019–1024. DOI: 10.1111/jocd.12726
 12. Lima V.G.F., Regattieri N.A.T., Pompeu M.F., Costa I.M.C. External vascular compression by hyaluronic acid filler documented with high-frequency ultrasound. *J. Cosmet. Dermatol.* 2019; 18(6): 1629–1631. DOI: 10.1111/jocd.12901
 13. Kim J.S. Changes in Dermal Thickness in Biopsy Study of Histologic Findings After a Single Injection of Polycaprolactone-Based Filler into the Dermis. *Aesthet. Surg. J.* 2019; 39(12): NP484–NP494. DOI: 10.1093/asj/sjz050
 14. Mogil'naya G.M., Fomicheva E.V., Blatt Yu.E. Immunohistochemical profile of the dermis at the injection of polylactic acid. *Morphological Newsletter.* 2020; 28(1): 23–29 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20340/mv-mn.2020.28(1):23-29
 15. Mogil'naya G.M., Fomicheva E.V., Blatt Yu.E. Morphogistological characteristic of the implant from polylactic acid. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018; 25(6): 114–118 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-114-118
 16. Mogil'naya G.M., Fomicheva E.V., Blatt Yu.E. Status epidermis in introduction of the drug "radiesse" and "luminaire". *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2015; 4: 93–96 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2015-4-93-96
 17. Barbara P. Hand Rejuvenation with CaHA Guided By Ultrasound. *Journal of Dermatology Research and Therapy.* 2020; 6(1). DOI: 10.23937/2469-5750/1510082
 18. Graivier M.H. Commentary on: Detailed Sonographic Anatomy of Dorsal Hand Augmentation With Hyaluronic Acid and Calcium Hydroxyapatite Fillers. *Aesthet. Surg. J.* 2019; 39(10): 1107–1108. DOI: 10.1093/asj/sjz322
 19. Kim J.S., Lee W., Oh W., Park J.A., Yang E.J. Identification of a suitable layer for injecting calcium hydroxylapatite fillers in the hands. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2021; 74(4): 866–873. DOI: 10.1016/j.bjps.2020.10.027
 20. Kim J.S. Detailed Sonographic Anatomy of Dorsal Hand Augmentation With Hyaluronic Acid and Calcium Hydroxyapatite Fillers. *Aesthet. Surg. J.* 2019; 39(10): 1096–1106. DOI: 10.1093/asj/sjz227
 21. Skrzypek E., Górnicka B., Skrzypek D.M., Krzysztow M.R. Granuloma as a complication of polycaprolactone-based dermal filler injection: ultrasound and histopathology studies. *J. Cosmet. Laser. Ther.* 2019; 21(2): 65–68. DOI: 10.1080/14764172.2018.1461229
 22. Kaplan V., Bolte C., Sazunic I., Wortsman X. Ultrasound Morphology of Stiff Skin Syndrome with Clinical and Histological Correlation. *Actas. Dermosifiliogr. (Engl. Ed).* 2019; 110(3): 247–248. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.ad.2017.12.016
 23. Cunha J.S., Amorese-O'Connell L., Gutierrez M., Qureshi A.A., Reginato A.M. Ultrasound Imaging of Nails in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Current Treatment Options in Rheumatology.* 2017; 3(2): 129–140. DOI: 10.1007/s40674-017-0067-x
 24. Moreno M., Lisbona M.P., Gallardo F., Deza G., Ferran M., Pontes C., Luelmo J., Maymó J., Gratacós J. Ultrasound Assessment of Psoriatic Onychopathy: A Cross-sectional Study Comparing Psoriatic Onychopathy with Onychomycosis. *Acta. Derm. Venereol.* 2019; 99(2): 164–169. DOI: 10.2340/00015555-3060
 25. Tlish M M, Shavilova M E, Matishev A A. Mechanisms of action and clinical effectiveness of ultrasonotherapy in the complex treatment of foot onychomycosis. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury.* 2020;97(3):76–82 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/kurort20209703176
 26. Tlish M.M., Shavilova M.E., Matishev A.A. Features of the ultrasound image of the nail plate and surrounding tissues in patients with onychomycosis of the feet. *Infectious Diseases.* 2020; 18(4): 169–176 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-169-176
 27. Troyan V.N., Vasil'ev A.Y., Kryukov E.V., Dmitrashchenko A.A., Kurlovich M.V., Lubashev Ya.A.Y.A., Aseeva I.A. *Russian Military Medical Journal.* 2017; 338(7): 31–35 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/RMMJ73414
 28. Privalova E.G. The role of ultrasonography in injection cosmetology. Imaging in dentistry, otolaryngology and ophthalmology. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2019; 1S: 30–38 (In Russ.). DOI: 10.22328/2079-5343-2019-S-1-30-38
 29. Juhasz M.L.W., Cohen J.L. Microneedling for the Treatment of Scars: An Update for Clinicians. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2020; 13: 997–1003. DOI: 10.2147/CCID.S267192
 30. Juhasz M., Fackler N., Pham C., Mesinkovska N.A. Combination Therapy Using Radiofrequency Microneedling and Corticosteroids for Hypertrophic Scars: A Case Report. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2020; 13(12): 27–28.
 31. Shokri T., Smith J., Ducic Y. Paradigms in Complex Facial Scar Management. *Semin. Plast. Surg.* 2020; 34(4): 305–313. DOI: 10.1055/s-0040-1721768
 32. Kim J. Topographic computer analysis for acne scar treatment on face accompanying biopsy study after dermal injection of hydrotoxin mixture. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021; 20(1): 75–83. DOI: 10.1111/jocd.13462
 33. Gupta A., Kaur M., Patra S., Khunger N., Gupta S. Evidence-based Surgical Management of Post-acne Scarring in Skin of Color. *J. Cutan. Aesthet. Surg.* 2020; 13(2): 124–141. DOI: 10.4103/JCAS.JCAS_154_19
 34. Omurzakova A.T., Izranov V.A. Ul'trazvukovye osobennosti stroeniya kozhi litsa. Ul'trazvuko -vaya diagnostika. *Luchevaya diagnostika i terapiya.* 2020; 1S: 208–229 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1S-208-229

35. Schelke L.W., Decates T.S., Velthuis P.J. Ultrasound to improve the safety of hyaluronic acid filler treatments. *J. Cosmet. Dermatol.* 2018; 17(6): 1019–1024. DOI: 10.1111/jocd.12726
36. Seok J., Kim J.M., Kwon T.R., Kim J.H., Li K., Kim B.J. Ultrasonography-guided curettage of poly-DL-lactic acid filler granulomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78(1): e5–e6. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.026
37. Mlosek R.K., Skrzypek E., Skrzypek D.M., Malinowska S. High-frequency ultrasound-based differentiation between nodular dermal filler deposits and foreign body granulomas. *Skin Res. Technol.* 2018; 24(3): 417–422. DOI: 10.1111/srt.12444
38. Pompeu M., Lima V., Magalhaes H.L., Regattieri N., Costa I.M.C. Foreign body granuloma treatment with 22-MHz ultrasound-guided corticoid infiltration. *J. Cosmet. Dermatol.* 2019; 18(3): 908–909. DOI: 10.1111/jocd.12750
39. Wortsman X. Sonography of Dermatologic Emergencies. *J. Ultrasound Med.* 2017; 36(9): 1905–1914. DOI: 10.1002/jum.14211
40. Karpova E.I., Potekaev N.N., Murakov S.V., Danishchuk O.I., Demina O.M. Complications of dermal fillers injection in facial augmentation: international and Russian experience. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2019; 4: 54–75 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/plast.hirurgia201904154
41. Mundada P., Kohler R., Boudabbous S., Toutous Trelu L., Platon A., Becker M. Injectable facial fillers: imaging features, complications, and diagnostic pitfalls at MRI and PET CT. *Insights Imaging.* 2017; 8(6): 557–572. DOI: 10.1007/s13244-017-0575-0
42. Privalova E.G. High-resolution ultrasonography in differential diagnosis of complications after face contouring. Imaging in dentistry, otolaryngology and ophthalmology. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2020; 1S: 43–55 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1S-43-55
43. Shumina Ya.A. Ultrasonography of foreign bodies into the soft tissues of maxillofacial region used in cosmetology. Imaging in dentistry, otolaryngology and ophthalmology. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2020; (1S): 54–55 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-1S- 43-55
44. Bondarenko I.N. High-resolution ultrasonic diagnostics in post-contouring oedema. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021; 28(1): 32–42 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-32-42
45. Privalova E.K., Shumina Ya.A., Vasilyev A.Yu., Bondarenko I.N. The phantom for studying foreign bodies' echo-signs. *International Journal of Biomedicine.* 2020; 10(2): 124–128. DOI: 10.21103/Article10(2)_OA7
46. Ikonnikova E V, Kruglova L S, Zubarev A V, Potkin S B, Garankin N A. Ultrasound for differential diagnosis of complications after filler injection: case report. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2019; 3: 70–74 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/plast.hirurgia201903170
47. Bondarenko I.N. High-resolution ultrasound of cosmetic threads after their implantation into the soft tissues of the face and neck. *Innovative Medicine of Kuban.* 2021; 1: 28–33 (In Russ., English abstract). DOI: 10.35401/2500-0268-2021-21-1-28-33
48. Bondarenko I.N. The role of high-resolution ultrasonic examination in the analysis of the structure and causes of complications after cosmetological thread implantation into the face and neck soft tissues. *Innovative Medicine of Kuban.* 2021; 2: 14–20 (In Russ., English abstract). DOI: 10.35401/2500-0268-2021-22-2-14-20
49. Ambroziak M., Noszczyk B., Pietruski P., Guz W., Paluch Ł. Elastography reference values of facial skin elasticity. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019; 36(5): 626–634. DOI: 10.5114/ada.2018.77502
50. Ambroziak M., Pietruski P., Noszczyk B., Paluch Ł. Ultrasonographic elastography in the evaluation of normal and pathological skin — a review. *Postepy. Dermatol. Alergol.* 2019; 36(6): 667–672. DOI: 10.5114/ada.2018.77069
51. Paluch L., Ambroziak M., Pietruski P., Noszczyk B. Shear Wave Elastography in the Evaluation of Facial Skin Stiffness After Focused Ultrasound Treatment. *Dermatol. Surg.* 2019; 45(12): 1620–1626. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001881
52. Paluch Ł., Pietruski P., Noszczyk B., Kwiek B., Ambroziak M. Intra-rater reproducibility of shear wave elastography in the evaluation of facial skin. *Postepy. Dermatol. Alergol.* 2020; 37(3): 371–376. DOI: 10.5114/ada.2018.81144
53. Sobolewski P., Maślińska M., Zakrzewski J., Paluch Ł., Szymańska E., Walecka I. Applicability of shear wave elastography for the evaluation of skin strain in systemic sclerosis. *Rheumatol. Int.* 2020; 40(5): 737–745. DOI: 10.1007/s00296-020-04539-y
54. Zubarev A.V. New era of high-frequency ultrasound (18–24 MHz) in dermatology and cosmetology. *Kremelin Medicine Journal.* 2020; 1: 5–11 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26269/8sq6-m665
55. Bondarenko I.N. Ultrasonic diagnosis of skin, facial, neck and hand soft tissue in women of different age: a non-randomised observational cross-sectional study. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021; 28(3): 16–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-3-16-28
56. Karymov O.N., Kalashnikova S.A., Solov'yeva I.O., Polyakova L.V. Histotopographic Features of Facial Skin Structure. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2017; 6(1): 29–32 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18499/2225-7357-2017-6-1-29-32
57. Agabalyan N.A., Su S., Sinha S., Gabriel V. Comparison between high-frequency ultrasonography and histological assessment reveals weak correlation for measurements of scar tissue thickness. *Burns.* 2017; 43(3): 531–538. DOI: 10.1016/j.burns.2016.09.008

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Бондаренко Игорь Николаевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела ультразвуковой диагностики общества с ограниченной ответственностью «Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики».

<https://orcid.org/0000-0003-0545-4709>

Контактная информация: docbin81@gmail.com, тел.: +7 (861) 268-86-17, +7 (918) 433-35-29;

ул. Авиастроителя Милы, д. 15, корп. 1, Москва, 109431, Россия.

Igor N. Bondarenko — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Ultrasonic Diagnostics, Central Research Institute for Diagnostic Radiology LLC.

<https://orcid.org/0000-0003-0545-4709>

Contact information: docbin81@gmail.com, tel.: +7 (861) 268-86-17, +7 (918) 433-35-29;

Aviakonstruktora Milya str., 15, korp. 1, Moscow, 109431, Russia.

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПАТОГЕНЕЗ ОРГАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ, НАПРАВЛЕНИЯ КОРРЕКЦИИ. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

С.Г. Канорский

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4 г. Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Продолжающаяся пандемия COVID-19 сопровождается быстрым ростом количества людей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 и имеющих ряд сохраняющихся полиорганных поражений с широким спектром стойких симптомов и/или отсроченных осложнений. Важно оценить требующийся объем мероприятий системы здравоохранения по их диагностике и лечению, реабилитации пациентов.

Цель — собрать и систематизировать накопленную за последнее время информацию об эпидемиологии, патофизиологии органоспецифических последствиях COVID-19 и направлениях их коррекции.

Методы. Проведен поиск литературных источников в базах данных eLibrary и MEDLINE/PubMed по ключевым словам «постковидный синдром» и «COVID-19», «SARS-CoV-2», «post-covid syndrome», «organ lesions», «pathogenesis», «treatment» с выбором типов статей «Clinical Trial», «Meta-Analysis», «Review», «Systematic Review», опубликованных за период с 1 января 2020 по 10 июля 2021 года на английском и русском языках. Для включения в обзор рассматривались исследования любого дизайна, отражающие современные представления об эпидемиологии, патогенезе, поздних проявлениях и осложнениях перенесенного COVID-19 со стороны органов и систем, направлениях их коррекции. Предпочтение при выборе публикаций отдавали полнотекстовым статьям в рецензируемых журналах, имеющих высокий импакт-фактор.

Результаты. После скрининга 1163 источников литературы отобраны и проанализированы 480 наиболее значимых статей, доступных в полнотекстовом формате, в обзор вошла 131 из них. За 2020–2021 гг. опубликован ряд исследований стойких проявлений COVID-19. Среди них, как правило, упоминаются легочные, сердечно-сосудистые, почечные осложнения, гематологические расстройства, нейропсихиатрические, эндокринные последствия. Менее изучены желудочно-кишечные, гепатобилиарные и дерматологические осложнения инфекции SARS-CoV-2. Формируются представления о патогенезе поражений органов и систем организма, сохраняющихся в течение недель и месяцев после острой фазы COVID-19. Понимание этих патофизиологических процессов позволит врачам проводить целенаправленные мероприятия по комплексному лечению постковидного синдрома. В настоящее время проводятся клинические исследования, которые обеспечат доказательную базу профилактики и терапии осложнений COVID-19 после выписки из стационара.

Заключение. Ведение пациентов с COVID-19 не завершается при выписке из стационара, и многим из них требуется комплексная междисциплинарная медицинская помощь в амбулаторных условиях. Активный процесс накопления базы данных и профессиональной информации о постковидном синдроме закладывает основы успешного лечения и реабилитации пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, постковидный синдром, органические поражения, патогенез, лечение

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(6): 90–116. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116>

Поступила 31.07.2021

Принята после доработки 15.10.2021

Опубликована 28.12.2021

POST-COVID SYNDROME: PREVALENCE, ORGAN PATHOGENESIS AND ROUTES OF CORRECTION. A SYSTEMATIC REVIEW

Sergey G. Kanorskii

Kuban State Medical University

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. The ongoing COVID-19 pandemic is building up a population of previous SARS-CoV-2 patients with non-transient multiorgan failures having diverse stable symptoms and/or delayed complications. Proper measures should be defined in public healthcare to tackle patients' diagnosis, treatment and rehabilitation.

Objectives. A systematic review of recent evidence in epidemiology and pathophysiology of organ-specific COVID-19 aftereffects and their routes of correction.

Methods. Sources were mined in eLibrary and Medline/PubMed using the keywords "post-covid syndrome" [постковидный синдром], COVID-19, SARS-CoV-2, "organ lesions", pathogenesis, treatment; the article type were "Clinical Trial", "Meta-Analysis", Review and "Systematic Review" published in English or Russian during 01 January 2020–10 July 2021. All study designs considered reflected the current understanding of epidemiology, pathogenesis, late manifestations and complications of old systemic and organ COVID-19, as well as their correction measures. Full-text peer-reviewed high-impact journal articles had preference.

Results. A screening of 1,163 sources selected 480 most relevant full-text articles for analysis, with 131 included in the final review. A number of 2020–2021 studies reported persistent COVID-19 representations, including pulmonary, cardiovascular, renal complications, haematological disorders, neuropsychiatric and endocrine aftereffects. Gastrointestinal, hepatobiliary and dermatological complications of SARS-CoV-2 are less elaborated. Insights are emerging into the pathogenesis of weeks-to-months persisting post-acute COVID-19 organ and systemic lesions. Understanding their pathophysiology will enable targeting measures towards a comprehensive treatment of post-COVID syndrome. Clinical trials are currently underway that will evidence-ground the prevention and therapy of COVID-19 complications in discharged patients.

Conclusion. COVID-19 patients should be managed beyond hospital discharge, as many of them require comprehensive inter-specialty medical care in outpatient follow-up. A rapid enrichment of databases and professional evidence for post-COVID syndrome lays the grounds for successful treatment and rehabilitation of patients who had coped with this disease.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, post-COVID syndrome, organ lesion, pathogenesis, treatment

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Kanorskii S.G. Post-COVID syndrome: prevalence, organ pathogenesis and routes of correction. A systematic review. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(6): 90–116. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116>

Submitted 31.07.2021

Published 15.10.2021

Revised 28.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (COVID-19), привел к беспрецедентной заболеваемости и смертности во всемирном масштабе [1]. Долгосрочные последствия COVID-19, наблюдаемые в клинических условиях и имеющие научное обоснование, развиваются подостро, могут влиять на несколько органов и систем [2]. В ранних отчетах сообщалось об остаточных явлениях инфекции SARS-CoV-2, таких как утомляемость, одышка, боль в груди, когнитивные нарушения, артралгия и снижение качества жизни [3–5]. Этим осложнениям могли способствовать повреждение клеток, устойчивый иммунный ответ с выработкой воспалительных цитокинов и прокоагулянтное состояние крови, вызванные инфекцией SARS-CoV-2 [6, 7]. Выжившие после перенесенной ранее коронавирусной инфекции SARS-CoV-1, вызывавшей эпидемию атипичной пневмонии (SARS) 2003 г., и коронавирусной инфекции MERS-CoV, ассоциировавшейся со вспышкой ближневосточного респираторного синдрома (MERS) 2012 г., имели широкий спектр стойких симптомов, усиливающих озабоченность клинически значимыми последствиями COVID-19 [8, 9].

Появившееся в научных изданиях определение «постострый» COVID-19 является рабочим термином, в который включают стойкие и/или отсроченные симптомы или отдаленные осложнения после 4 недель с момента появления острых симптомов COVID-19 [10, 11]. Он разделяется на две категории: 1) подострый, длительный или продолжающийся симптоматический COVID-19, который включает симптомы и отклонения, присутствующие через 4–12 недель после острой фазы COVID-19; и 2) хронический или post-COVID syndrome («постковидный синдром»), который включает симптомы и аномалии, сохраняющиеся или присутствующие более 12 недель после начала острого COVID-19, не связанные с альтернативными диагнозами [10, 11].

Цель обзора — собрать и систематизировать накопленную за последнее время информацию об эпидемиологии, патофизиологии органоспецифических последствий COVID-19 и направлениях их коррекции.

МЕТОДЫ

Проведен поиск литературных источников в базах данных eLIBRARY и MEDLINE/PubMed по ключевым словам «постковидный синдром» и «COVID-19», «SARS-CoV-2», «post-covid syndrome», «organ lesions», «pathogenesis», «treatment» с выбором типов статей «Clinical Trial», «Meta-Analysis», «Review», «Systematic Review», опубликованных за период с 1 января 2020 по 10 июля 2021 года на английском и русском языках. Протокол обзора не размещался в интернете и не регистрировался. Для включения в обзор рассматривались исследования любого дизайна, отражавшие современные представления об эпидемиологии, патогенезе, поздних проявлениях и осложнениях перенесенного COVID-19 со стороны органов и систем, направлениях их коррекции. Предпочтение при выборе публикаций отдавали полнотекстовым статьям в рецензируемых журналах, имеющих высокий импакт-фактор. В наиболее полных обзорах анализировался список литературы для отбора и изучения важнейших статей, некоторые из них были процитированы. Данные из публикаций извлекались самим автором обзора литературы. Риск предвзятости отдельных исследований трудно оценить, но публикации в авторитетных научных журналах могут рассматриваться в качестве подтверждения высокого качества статей. Методы исследования, использованные в процессе анализа: контент-анализ, описательно-аналитический. Стратегия поиска литературных источников представлена на рисунке.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После скрининга 1163 источников литературы отобраны и проанализированы 480 наиболее значимых статей, доступных в полнотекстовом формате, в обзор вошла 131 из них.

Эпидемиология

В первых публикациях о последствиях COVID-19 исследователи из США, Европы и Китая сообщали об исходах у пациентов, переживших госпитализацию по поводу острого COVID-19. В наблюдательном когортном исследовании на базе 38 больниц в штате Мичиган (США) с помощью анализа медицинских карт и телефонных опросов оценивались исхо-

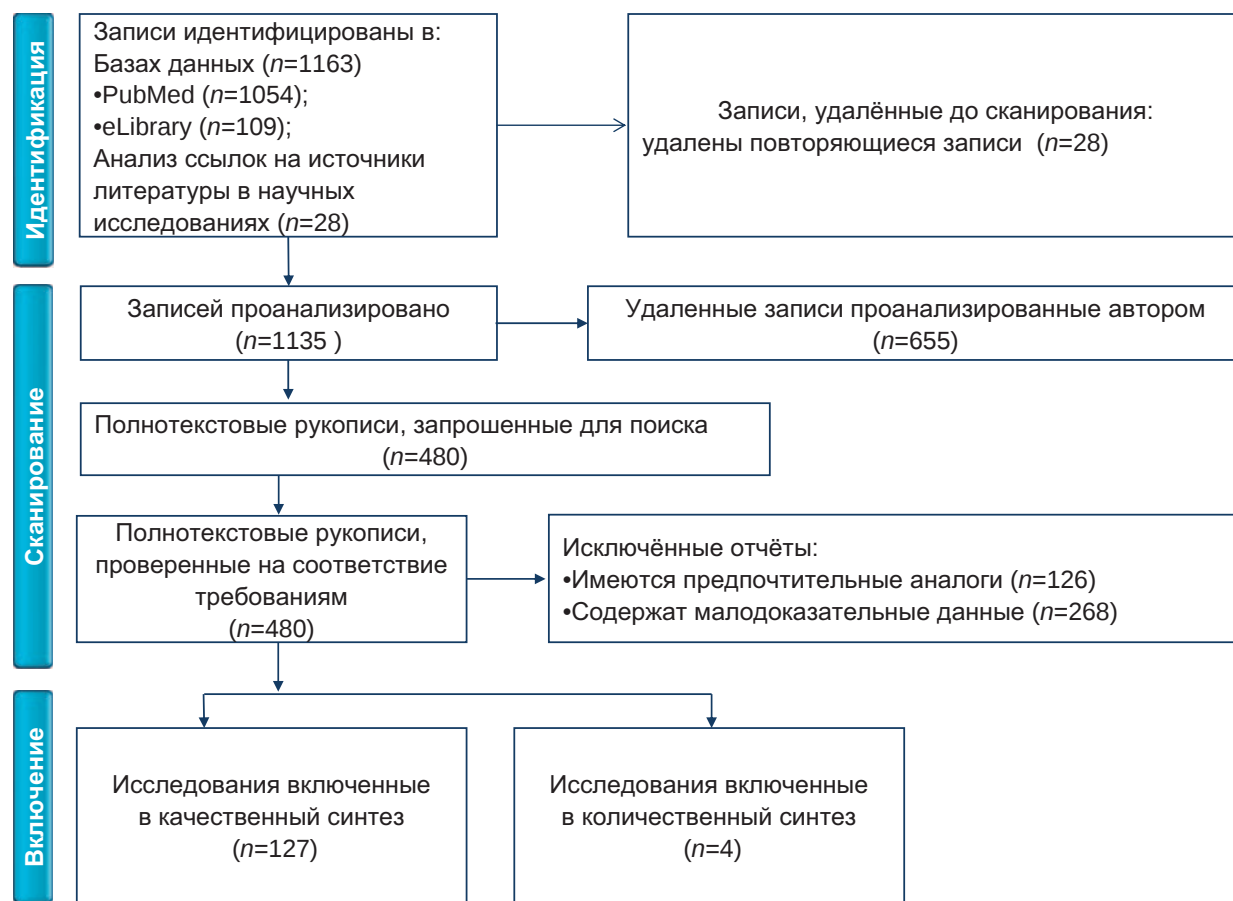


Рис. Блок-схема поиска литературных источников.

Fig. Literature selection workflow.

ды у 1250 больных через 60 дней после выписки из стационара [12]. За исследуемый период умерли 6,7% пациентов, а 15,1% потребовалась повторная госпитализация. Из 488 больных, участвовавших в телефонном опросе в этом исследовании, 32,6% пациентов сообщили о продолжающихся симптомах, в том числе 18,9% — об их утяжелении или появлении новых симптомов. Чаще всего у наблюдавшихся возникала одышка при подъеме по лестнице (22,9%), среди других симптомов лидировали кашель (15,4%) и стойкая потеря вкуса и/или обоняния (13,1%).

Аналогичные данные были получены в результате исследований в Европе. По результатам амбулаторного наблюдения в Италии [3] в среднем через 60 дней после первых проявлений COVID-19 сообщалось о стойкости симптомов у 87,4% из 143 пациентов, выписанных из больницы. Наиболее часто отмечались утомляемость (53,1%), одышка (43,4%), боль в суставах (27,3%) и боль в груди (21,7%); при этом 55% обследованных продолжали испытывать три и более симптомов. В данном исследовании снижение качества жизни при оценке по визуальной аналоговой шкале EuroQol отмечалось

у 44,1% пациентов. Во французском исследовании у 150 человек, перенесших нетяжелый COVID-19, сообщалось о сохранении симптомов у двух третей пациентов через 60 дней, а одна треть участников отмечали, что чувствуют себя хуже, чем в начале острого COVID-19 [13]. Подобные результаты были получены в других исследованиях, проведенных в Великобритании, Испании, США и Франции в период 4–14 недель после выписки из стационара [14–18]. От 30% и более их участников указывали на сохраняющиеся усталость, одышку, психологический дистресс, беспокойство, депрессию, нарушения концентрации внимания и сна во время наблюдения.

В проспективном когортном исследовании, проведенном в Ухане (Китай) долгосрочные последствия перенесенного COVID-19 оценивались с помощью комплексного обследования 1733 пациентов через 6 месяцев после появления симптомов COVID-19 [5]. В исследовании использовались анкетирование, физикальный осмотр, тест 6-минутной ходьбы, анализы крови и, в отдельных случаях, — легочные функциональные пробы, компьютерная томография

грудной клетки высокого разрешения и ультразвуковое исследование для оценки сохраняющегося повреждения основного органа-мишени COVID-19. Большинство пациентов (76%) сообщали, по меньшей мере, об одном стойком симптоме. Как и в других исследованиях, утомляемость/мышечная слабость были наиболее частыми проявлениями (63%), за которыми следовали нарушение сна (26%) и беспокойство/депрессия (23%).

Тяжесть острого COVID-19, например необходимость лечения в отделении интенсивной терапии и/или потребность в оксигенотерапии или инвазивной искусственной вентиляции легких, была значительно связана с наличием или сохранением таких симптомов, как одышка, утомляемость/мышечная слабость, посттравматическое стрессовое расстройство, а также со снижением показателя качества жизни, нарушением функции и рентгенологическими аномалиями в легких после COVID-19 [5, 14, 16].

Из 629 участников швейцарского исследования у 410 удалось оценить жалобы через 7–9 месяцев после постановки диагноза COVID-19, и 39,0% пациентов отмечали сохраняющиеся симптомы. Наиболее часто упоминались утомляемость (20,7%), потеря вкуса или обоняния (16,8%), одышка (11,7%) и головная боль (10,0%). По мнению авторов работы, остаточные проявления после заражения SARS-CoV-2 значительно распространены, в том числе среди молодых и ранее здоровых людей, наблюдающихся в амбулаторных условиях, что требует продолжения длительного контроля их состояния [19].

Сообщалось о дополнительных ассоциациях между заболеванием органов дыхания в анамнезе, более высоким индексом массы тела, пожилым возрастом, негроидной или монголоидной расой и одышкой через 4–8 недель наблюдения [16]. Китайское исследование у перенесших COVID-19 также показало гендерные различия — женщины с большей вероятностью испытывали утомляемость и тревогу/депрессию через 6 месяцев наблюдения [5]. Задачей будущих исследований может являться определение влияния на осложнения после перенесенного COVID-19 таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет (СД), ожирение, сердечно-сосудистая патология, болезни почек, наличие трансплантированного органа, признающихся детерминантами тяжести течения и смертности при остром COVID-19 [2, 20].

Патофизиология

Преобладающие патофизиологические механизмы острого COVID-19 включают прямую

вирусную токсичность; повреждение эндотелия и микрососудистого русла; нарушение регуляции иммунной системы и стимуляцию гипервоспалительного состояния; гиперкоагуляцию крови с тромбозом; дезадаптацию ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2 [2]. Определенное сходство последствий COVID-19, а также SARS и MERS можно объяснить филогенетическим сходством между патогенными коронавирусами. Перекрытие геномной последовательности SARS-CoV-2 составляет 79% с SARS-CoV-1 и 50% с MERS-CoV [21, 22]. Кроме того, SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 имеют общий рецептор клетки-хозяина — АПФ2. Однако SARS-CoV-2 отличается более высоким сродством к АПФ2 по сравнению с SARS-CoV-1, что, вероятно, связано с различиями в рецептор-связывающем домене белка-«шипа», или S (spike)-белка, который опосредует связь с АПФ2. В отличие от других структурных генов только 73% аминокислот в рецептор-связывающем домене белка-шипа SARS-CoV-2 имеет сходство с SARS-CoV-1 [23]. При этом многоосновный сайт на стыке двух субъединиц шипа S1 и S2 обеспечивает SARS-CoV-2 более эффективное расщепление протеазами хозяина и способствует более успешному проникновению в клетки-мишени [23, 24]. Эти механизмы, вероятно, способствовали повышенной вирулентности, наличию большого диапазона выбора организмов-хозяев и широко распространенной передаче SARS-CoV-2.

Возможные механизмы, участвующие в патофизиологии постковидного синдрома, включают: 1) вирусспецифические патофизиологические изменения; 2) иммунологические aberrации и воспалительные поражения в ответ на острую инфекцию; 3) ожидаемые последствия перенесенной тяжелой патологии. Последние предполагают появление новых или ухудшение имевшихся отклонений в физической, когнитивной и психиатрической сферах после критически тяжелой болезни [25, 26]. Патофизиология «синдрома после интенсивной терапии» (post intensive care syndrome) является многофакторной, включает микрососудистую ишемию и повреждение, иммобилизацию и метаболические изменения во время критически тяжелого заболевания [25]. Кроме того, аналогично предыдущим исследованиям SARS, в которых выжившие в 25–30% случаев переносили вторичные инфекции [27], выжившие после COVID-19 также могут подвергаться повышенному риску инфекций, вызванных бактериями, грибковыми (легочный аспергиллез) или другими патогенами [28]. Однако эти вторичные инфекции не объясняют продолжительных негативных последствий COVID-19.

Легочные осложнения

Спектр легочных проявлений среди выживших после COVID-19 охватывает ряд состояний от одышки (с зависимостью от оксигенотерапии или без нее) до затруднений отлучения от аппарата искусственной вентиляции легких и фиброзного поражения легких. По аналогии с выжившими после острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) другой этиологии одышка — наиболее частый стойкий симптом, выходящий за рамки острого COVID-19, встречающийся у 42–66% людей через 60–100 дней наблюдения [3, 12, 16, 18]. В китайском исследовании через 6 месяцев после COVID-19 средняя дистанция 6-минутной ходьбы была ниже нормального справочного значения примерно у четверти пациентов [5], что аналогично показателю у выживших после SARS и MERS [8]. В исследовании у перенесших COVID-19 в США сообщалось о потребности в дополнительном применении кислорода из-за постоянной гипоксемии, или создании постоянного положительного давления в дыхательных путях, или поддержке дыхания во время сна у 7% пациентов через 60 дней наблюдения [12]. В испанском когортном исследовании среди 1800 пациентов, нуждавшихся в трахеостомии при остром COVID-19, только 52% были успешно отлучены от искусственной вентиляции легких через 1 месяц [29].

Снижение диффузионной способности легких — это нарушение, о котором чаще всего сообщают у перенесших COVID-19, и оно напрямую связано с тяжестью острого заболевания [5, 29, 30], что согласуется с исследованиями у выживших после SARS, MERS 9, гриппа H1N1 [31] и ОРДС [32]. Подобно пережившим ОРДС, у перенесших COVID-19 были обнаружены рестриктивные изменения легочной ткани (нарушения вентиляционной способности вследствие процессов, ограничивающих расправление легких) через 3 и 6 месяцев наблюдения [5, 33].

В китайском исследовании примерно у 50% из 349 пациентов, которым выполнялась компьютерная томография грудной клетки высокого разрешения через 6 месяцев после острого COVID-19, выявлялись значительные патологические изменения в легких, чаще картина «матового стекла» [5]. В этом исследовании не изучалась хроническая легочная эмболия по данным компьютерной томографии или ангиографии легких. Долгосрочные риски хронической тромбоэмболии легочной артерии и последующей легочной гипертензии в настоящее время остаются неизвестными. Фибротические изменения в легких по данным компьютерной томографии, состоящие в основном из тракционных брон-

хоэктазов, наблюдались через 3 месяца после выписки из больницы у перенесших COVID-19 легкой или средней степени тяжести в 25 и 65% случаев соответственно [34], чаще у нуждавшихся в оксигенотерапии [33]. Согласно этим предварительным данным пациенты с большей степенью тяжести острого COVID-19, особенно нуждавшиеся в неинвазивной или инвазивной искусственной вентиляции легких, имеют самый высокий риск долгосрочных легочных осложнений, в том числе стойких диффузных нарушений и аномалий, в частности, фиброза легких [5, 14].

Вирусозависимые механизмы, включая проникновение SARS-CoV-2 в альвеолярные эпителиальные клетки и эндотелиальные клетки сосудов, и вируснезависимые механизмы, например иммунологические повреждения, периваскулярное воспаление, способствуют разрушению эндотелиально-эпителиального барьера с вторжением моноцитов и нейтрофилов, выходу богатого белком экссудата в альвеолярное пространство и развитию ОРДС [35]. В серии вскрытий умерших от COVID-19 сообщалось обо всех фазах диффузного альвеолярного повреждения с организацией и фибропролиферативными изменениями, проявляющегося при течении заболевания, что согласуется с развитием ОРДС другой этиологии [36, 37]. Также в легких отмечались области пролиферации миофибробластов, интрамурального фиброза и микрокистозных сот. Это состояние могло быть спровоцировано цитокинами, такими как интерлейкин-6, и трансформирующим фактором роста- β , которые участвуют в развитии легочного фиброза [6]. Оно предрасполагает к бактериальной колонизации и последующей инфекции [38]. Предполагается, что у некоторых людей после разрешения COVID-19 ускоренно развивается фиброз легких [39].

Микротромбоз и макротромбоз легочных сосудов наблюдался у 20–30% пациентов с COVID-19 [40], что выше, чем у других групп больных в критически тяжелом состоянии (1–10%) [41]. Кроме того, тяжесть повреждения эндотелия и широко распространенный тромбоз с микроангиопатией, обнаруживавшийся при вскрытии легких, оказывались сравнительно большими, чем при ОРДС на фоне гриппа [42].

Ведение перенесших COVID-19 пациентов после выписки из больницы признается одним из приоритетных направлений исследований и создания руководств по лечению, но пока находится на ранней стадии разработки [43]. Использование в домашних условиях одобренных Food and Drug Administration (FDA) устройств для пульсоксиметрии предлагается в качестве

полезного инструмента наблюдения за пациентами с постоянными симптомами со стороны дыхательной системы. Однако доказательства, подтверждающие эффективность этих действий, в настоящее время отсутствуют [44].

Для людей с постоянной одышкой предложена оценка с помощью серийных легочных функциональных тестов, теста 6-минутной ходьбы, а также компьютерной томографии грудной клетки высокого разрешения через 6 и 12 месяцев от начала COVID-19 [45].

В руководстве, принятом British Thoracic Society, алгоритмы оценки перенесших COVID-19 в первые 3 месяца после выписки из больницы основаны на степени тяжести острой фазы болезни и факте применения интенсивной терапии [46]. Через 12 недель всем пациентам после COVID-19 как тяжелой, так и легкой/средней степени тяжести рекомендуются клиническая оценка и рентгенография органов грудной клетки, рассмотрение показаний для легочных функциональных тестов, теста 6-минутной ходьбы, анализа мокроты и эхокардиографии с учетом клинического статуса. По результатам этих исследований пациентам рекомендуется дополнительное обследование с помощью компьютерной томографии грудной клетки высокого разрешения, компьютерной ангиографии сосудов легких, эхокардиографии или принимается решение о прекращении наблюдения. Больным с тяжелым острым COVID-19, протекавшим с пневмонией, требовавшим лечения в отделении интенсивной терапии, пожилым людям или пациентам с множественными сопутствующими заболеваниями в дополнение к обследованию через 12 недель рекомендуется более ранняя клиническая оценка респираторных, психиатрических и тромбоэмболических последствий, а также потребности в реабилитации через 4–6 недель после выписки.

Согласно результатам небольшого британского исследования, у выживших после COVID-19 с организовавшейся пневмонией, но с сохраняющимся через 6 недель после выписки воспалительным процессом в легких в некоторых случаях может быть полезным лечение кортикостероидами [47]. Использование кортикостероидов во время острого COVID-19 не было связано с нарушением диффузии газов в легких и рентгенологическими аномалиями при 6-месячном наблюдении в китайском исследовании [5]. Сообщалось о трансплантации легких при фибропролиферативном их поражении после ОРДС [48], вызванного гриппом А (H1N1) [49] и COVID-19 [39]. В настоящее время проводятся клинические исследования методов лечения

фиброза легких после COVID-19 препаратами LYT-100, pirfenidone, nintedanib, treamid [50].

Гематологические осложнения

Ретроспективные данные о тромбоэмболических событиях после острой фазы COVID-19 ограничены небольшими наблюдениями, в которых частота венозной тромбоэмболии составляла менее 5% случаев. В одноцентровом наблюдении в США за 163 пациентами, не получавшими амбулаторную тромбопрофилактику, общая частота тромбозов, включая легочную эмболию, внутрисердечный тромб, тромбированный артериовенозный свищ и ишемический инсульт, составляла 2,5% в течение 30 дней после выписки [51]. В этом же исследовании суммарная частота кровотечений за 30 дней после выписки достигала 3,7% и в основном была связана с травматизмом при падениях. Аналогичные показатели частоты венозных тромбоэмболий отмечались в ретроспективном британском исследовании [52]. В проспективном исследовании, проведенном в Бельгии, через 6 недель после выписки оценивали уровни D-димера и данные ультразвукового исследования вен у 102 пациентов, перенесших COVID-19. Лишь 8% из них получали амбулаторную тромбопрофилактику, но зафиксирован только один случай бессимптомной венозной тромбоэмболии [53].

В китайском исследовании не наблюдалось тромбоза глубоких вен после выписки среди 390 пациентов, перенесших тяжелый COVID-19 [5]. В недавнем крупном регистре CORE-19 ($n = 4906$) тромбопрофилактика после выписки проводилась в 13,2% случаев. За 90 дней наблюдения умерли 4,83% человек, венозная тромбоэмболия развивалась в 1,55%, артериальная тромбоэмболия — в 1,71%, большое кровотечение — в 1,73% случаев [54]. Тромбоэмболические события в 3,66 раза чаще наблюдались в пожилом возрасте, в 2,99 раза чаще — у ранее перенесших венозную тромбоэмболию, в 2,22 раза чаще — у получавших лечение COVID-19 в отделении интенсивной терапии. Другие крупные исследования CORONA-VTE и CISCO-19 помогут точнее установить частоту тромбозов и эмболий у выживших после COVID-19 [55].

Коагулопатия, связанная с COVID-19, соответствует гипервоспалительной реакции с гиперкоагуляцией [56]. Этим можно объяснить непропорционально высокую частоту (20–30%) тромботических событий, а не кровотечений при остром COVID-19 [57]. Механизмы «тромбовоспаления» включают повреждение эндотелия [42, 58], активацию комплемента [59], активацию тромбоцитов и тромбоцитарно-лейкоцитарные

взаимодействия [60], внеклеточные ловушки нейтрофилов [59, 61], высвобождение провоспалительных цитокинов [62], нарушение нормальных путей коагуляции [63] и гипоксию [64] аналогично патофизиологии синдрома тромботической микроангиопатии [65]. Риск тромботического осложнения в постострой фазе COVID-19, вероятно, связан с длительностью и тяжестью гипервоспалительного состояния, однако неизвестно, как долго он сохраняется.

Хотя убедительные доказательства еще недоступны, отложенная выписка из стационара (до 6 недель) и пролонгированная первичная тромбопрофилактика (до 45 дней) у амбулаторных пациентов, вероятно, имеют благоприятное соотношение риска и пользы после COVID-19 с учетом отмеченного увеличения тромботических осложнений в острой фазе. В настоящее время проводятся соответствующие клинические исследования тромбопрофилактики COVID-PREVENT, ACTIV4 и PREVENT-HD [66]. Повышенный более чем в два раза от верхней границы нормы уровень D-димера в дополнение к сопутствующим злокачественному новообразованию и иммобилизации может помочь идентифицировать пациентов с самым высоким риском тромбоза. Однако в настоящее время рекомендации по тромбопрофилактике должны определяться индивидуальной оценкой риска кровотечения у пациента [67].

Прямые пероральные антикоагулянты и низкомолекулярный гепарин предпочтительнее антагонистов витамина К из-за отсутствия необходимости частого контроля эффекта терапии, а также меньшего риска лекарственного взаимодействия [67]. Лечебные дозы антикоагулянтов рекомендуются пациентам с венозной тромбоземболией, подтвержденной визуализацией, на период 3 месяца и более аналогично ведению больных со спровоцированной венозной тромбоземболией [68, 69]. Роль антитромботических средств, таких как аспирин, в качестве альтернативы или в сочетании с антикоагулянтами для первичной тромбопрофилактики после COVID-19 еще не определена и в настоящее время изучается в амбулаторных условиях в исследовании ACTIV4. Адекватную физическую активность следует рекомендовать всем пациентам, перенесшим COVID-19 [62].

Сердечно-сосудистые осложнения

Боль в груди отмечалась примерно у 20% выживших после COVID-19 при наблюдении в течение 60 дней [3, 13]. В китайском исследовании продолжающееся ощущение сердцебиения и боль в груди регистрировались через 6 меся-

цев после COVID-19 у 9 и 5% людей соответственно [5]. Частота стрессовой кардиомиопатии Такоцубо оказалась выше во время пандемии COVID-19 по сравнению с допандемическим периодом (7,8% против 1,5–1,8% соответственно), но показатели смертности и повторной госпитализации у таких пациентов оставались прежними [70]. Продолжающееся воспаление миокарда может выявляться с помощью магнитно-резонансной томографии (MPT) сердца с частотой до 60% случаев более чем через 2 месяца после постановки диагноза COVID-19 [71]. По данным исследования у спортсменов с легкой или бессимптомной инфекцией SARS-CoV-2 MPT сердца выявляла диагностические признаки миокардита у 15% и перенесенное ранее повреждение миокарда — у 30,8% участников [72].

Механизмы сохранения сердечно-сосудистых последствий COVID-19 включают прямую вирусную инвазию, подавление ACE2, воспаление и иммунологический ответ, влияющий на структурную целостность миокарда, перикарда и проводящей системы сердца. При аутопсии 39 умерших от COVID-19 вирус SARS-CoV-2 обнаруживался в сердце в 62,5% случаев [73]. Обусловленный им воспалительный ответ способен приводить к гибели кардиомиоцитов и фиброзно-жировому замещению десмосомальных белков, важных для межклеточного сцепления [74].

У выздоровевших пациентов может стойко повышаться метаболический запрос сердца, наблюдавшийся в долгосрочной перспективе у выживших после SARS [75]. Предположительно это связано со снижением сердечного резерва, использованием кортикостероидов и нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Фиброз или рубцевание миокарда и кардиомиопатия, возникающая в результате вирусной инфекции, нередко приводят к аритмии сердца по механизму re-entry [76]. COVID-19 также способен поддерживать аритмии сердца из-за повышения влияния катехоламинов в результате действия цитокинов интерлейкина-6, интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли-α, которые могут продлять потенциал действия желудочков путем модуляции экспрессии ионных каналов кардиомиоцитов [76]. Вегетативная дисфункция с преобладанием адренергических влияний после вирусного заболевания, в том числе после COVID-19, приводит к синдрому постуральной ортостатической тахикардии и нефизиологической синусовой тахикардии [77].

Пациентам с сердечно-сосудистыми осложнениями во время острой фазы COVID-19 или стойкими кардиальными симптомами целесообразно

проводить клиническую оценку состояния, электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования через 4–12 недель от начала инфекции [78]. Имеющиеся доказательства еще не поддерживают рутинное использование сложных дорогостоящих методик визуализации сердца, поэтому основания для их применения следует рассматривать в каждом конкретном случае. Спортсменам с сердечно-сосудистыми осложнениями, связанными с COVID-19, необходимо воздержаться от участия в соревнованиях и аэробных тренировок в течение 3–6 месяцев до разрешения воспаления миокарда, подтвержденного с помощью МРТ сердца, или нормализации уровня тропонина I в крови [79].

Несмотря на первоначальные опасения относительно теоретической связи повышенного уровня АПФ2 и риска тяжелого COVID-19 при применении ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, их безопасность доказана и прием этих препаратов следует продолжать при стабильном течении сердечно-сосудистых заболеваний [80]. Резкая отмена препаратов данных классов, назначенных по показаниям, может быть опасной, связана с более высокой смертностью в острой и подострой фазе COVID-19 [81]. У пациентов с систолической дисфункцией желудочков может потребоваться оптимизация доз рекомендованной медикаментозной терапии [82]. При синдроме постуральной ортостатической тахикардии и нефизиологической синусовой тахикардии для контроля частоты сердечного ритма и снижения адренергической активности могут применяться ивабрадин или низкие дозы β -адреноблокаторов [77]. Следует соблюдать осторожность при использовании амиодарона у пациентов с фиброзными изменениями в легких после COVID-19 [83].

Нейропсихиатрические последствия

Подобно хроническим расстройствам после атипичной пневмонии, у пациентов, перенесших COVID-19, отмечаются стойкое недомогание, диффузная миалгия, депрессивные симптомы и нарушения сна [84]. Другим характерным проявлением после COVID-19 являются мигреноподобные головные боли [85], часто не устраняемые традиционными анальгетиками [86], и головные боли в отдаленном периоде, объясняющиеся высоким уровнем цитокинов. После исчезновения других симптомов потеря вкуса и обоняния могут сохраняться до 6 месяцев примерно у 10% пациентов [5, 12, 14, 18]. Отмечаются когнитивные нарушения, проявляющиеся затруднением концентрации внимания, ухудшением памяти, восприятия и/или воспроизведения речи [87].

У людей, выживших после COVID-19, психиатрические симптомы сохраняются или проявляются через несколько месяцев после заражения [88]. В Италии в когорте из 402 человек через 1 месяц после госпитализации по поводу COVID-19 в 56% случаев выявлялось минимум по одному психиатрическому расстройству (посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия, тревожность, бессонница, обсессивно-компульсивная симптоматика) [89]. По аналогии с другими ранее перенесенными тяжелыми коронавирусными инфекциями после COVID-19 примерно в 30–40% случаев наблюдались клинически значимая депрессия и тревога [89, 90]. В китайском исследовании через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 беспокойство, депрессия и нарушения сна присутствовали примерно у четверти пациентов [5]. Клинически значимые симптомы посттравматического стрессового расстройства регистрировались примерно у 30% пациентов с COVID-19, требовавшим госпитализации, проявлялись как во время острой инфекции, так и через несколько месяцев [89, 90]. В крупномасштабном анализе данных из 54 медицинских учреждений США о 62 354 выживших после COVID-19 заболеваемость первым и рецидивирующим психическим заболеванием в период от 14 до 90 дней после постановки диагноза инфекции SARS-CoV-2 составляла 18,1% [91]. Важно, что общая вероятность нового психического расстройства в группе из 44 759 пациентов, у которых ранее не было психического заболевания, в течение 90 дней после диагностики COVID-19 составляла 5,8% (тревожное расстройство — 4,7% случаев; расстройство настроения — 2%; нарушение сна — 1,9%; деменция у лиц в возрасте 65 лет и старше — 1,6%). Все эти значения показателей были значительно выше, чем в сопоставимых контрольных когортах пациентов с диагнозом гриппа и другими инфекциями дыхательных путей.

Такие осложнения острого COVID-19, как ишемический или геморрагический инсульт [92], гипоксическое/аноксическое поражение мозга, синдром задней обратимой энцефалопатии [93] и острый диссеминированный миелит [94], могут привести к затяжному или постоянному неврологическому дефициту, требующему длительной реабилитации. Кроме того, миопатия и нейропатия, остро развивающиеся при COVID-19, в том числе в результате применения нейромышечных блокирующих агентов, способны проявляться остаточными симптомами, сохраняющимися от недель до месяцев.

Механизмы, способствующие психоневрологической патологии при COVID-19, можно раз-

делить на связанные с вероятным прямым влиянием вирусной инфекции, тяжелым системным воспалением, нейровоспалением, микрососудистым тромбозом и нейродегенерацией [95]. Ранее сообщалось об обнаружении вирусных частиц в головном мозге при других коронавирусных инфекциях [96], но пока нет убедительных доказательств заражения нейронов SARS-CoV-2. Между тем в серии аутопсий показано, что SARS-CoV-2 способен вызывать изменения в паренхиме и сосудах головного мозга, возможно, в результате воздействия на барьеры между кровью и мозгом, кровью и спинномозговой жидкостью с развитием воспаления в нейронах и клетках сосудистой сети мозга [97]. При этом уровни иммунной активации прямо коррелируют с когнитивно-поведенческими изменениями [98]. Хроническое слабо выраженное воспаление головного мозга, а также снижение способности реагировать на новые антигены накоплением памяти Т-клеток может играть роль в возникновении стойких последствий COVID-19 [99]. Среди других механизмов упоминают нарушение функции дренажа ликвора из желудочков мозга [100], а также вирусную инвазию в обонятельный эпителий, пассивную диффузию и аксональный транспорт вирусов через обонятельный комплекс [101]. У пациентов с более длительным и тяжелым течением COVID-19 обнаруживались биомаркеры церебрального повреждения, в частности повышенный уровень легкой цепи нейрофиламентов в периферической крови [102], что предполагает возможность хронического повреждения нейронов.

Жалобы пациентов на «мозговой туман» после тяжелого COVID-19 могут быть связаны с повреждением мозга или посттравматическим стрессовым расстройством [103]. Однако сообщения об аналогичных жалобах после легкого COVID-19 предполагают вклад в их развитие дисфункции вегетативной нервной системы [104]. Долговременные когнитивные нарушения хорошо документированы в исследованиях у перенесших критически тяжелые заболевания, встречаются у 20–40% пациентов, выписанных из отделений интенсивной терапии [105].

При головных болях следует применять стандартные методы лечения, используя в рефрактерных случаях визуализирующие исследования и направление к неврологу [106]. В подостром периоде заболевания у пациентов с когнитивными расстройствами рассматривается необходимость дальнейшего нейropsychологического обследования для выявления тревоги, депрессии, нарушений сна, посттравматического стрессового расстройства, вегетативной дисфункции и па-

тологической утомляемости с целью проведения соответствующей терапии [46, 103].

Почечные осложнения

Тяжелое острое повреждение почек (ОПП), требующее заместительной почечной терапии, наблюдалось у 5% от всех госпитализированных и у 20–31% больных с критически тяжелым течением COVID-19, особенно в случаях проведения искусственной вентиляции легких [107]. Ранние краткосрочные наблюдения за пациентами, нуждавшимися в заместительной почечной терапии, показали, что от 27 до 64% из них не зависели от диализа через 28 дней или после выписки из отделения интенсивной терапии [108]. В китайском исследовании снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73 м² регистрировалось у 35% пациентов через 6 месяцев после COVID-19, а у 13% развивался повторный эпизод снижения показателя после документально подтвержденной нормализации функции почек во время острого COVID-19 [5]. Среди больных, которым требовалась заместительная почечная терапия при тяжелом ОПП, вероятность выживания через 60 дней составляла менее половины случаев, а восстановление функции почек отмечалось у 84% выживших [109].

Вирус SARS-CoV-2 был выделен из почечной ткани [110], и его обнаружение сочеталось с острым некрозом канальцев по данным биопсии почек [111] и аутопсии [112] умерших от COVID-19. Ассоциированная с COVID-19 нефропатия характеризуется наличием коллапсирующего варианта фокально-сегментарного гломерулосклероза с инволюцией клубочков в дополнение к острому повреждению канальцев, и полагают, что он развивается в ответ на действие интерферона и активацию хемокинов [113]. Тромбы в зоне почечной микроциркуляции также потенциально могут способствовать развитию ОПП [114].

Необходимость диализа из-за ОПП, обусловленного COVID-19, при выписке из стационара оценивается как невысокая, но степень восстановления нарушенной функции почек еще предстоит исследовать. Для выживших после COVID-19 со стойким снижением функции почек целесообразно раннее и тщательное наблюдение у нефролога.

Эндокринные последствия

Диабетический кетоацидоз наблюдался у пациентов, ранее не имевших СД, через недели или месяцы после исчезновения симптомов COVID-19 [115]. В настоящее время неизвестно,

на какое время после COVID-19 увеличиваются тяжесть ранее существовавшего СД или предрасположенность к диабетическому кетоацидозу, и этот вопрос адресован международному регистру CoviDiab [116]. Сообщалось о подостром тиреоидите с клиническими проявлениями тиреотоксикоза через недели после исчезновения респираторных симптомов [117]. COVID-19 может приводить к манифестации латентно протекавшего аутоиммунного тиреоидита в виде впервые возникшего тиреоидита Хашимото [118] или болезни Грейвса [119].

Эндокринные проявления постковидного синдрома могут быть следствием прямого повреждения вирусом, иммунологического и воспалительного повреждения, а также ятрогенного осложнения. Существовавший ранее не диагностированный СД способен впервые проявляться клинически во время острой фазы COVID-19 и, как правило, длительно контролироваться пероральными препаратами без применения инсулина, даже если изначально наблюдался диабетический кетоацидоз. Сообщалось об экспрессии в β -клетках поджелудочной железы АПФ2 и трансмембранной сериновой протеазы, но полагали, что первичный дефицит инсулина при COVID-19, вероятно, опосредован воспалением или реакцией на инфекционный стресс наряду с периферической инсулинорезистентностью [120]. Недавно при аутопсии умерших от COVID-19 подтвердилась возможность инфицирования и репликации SARS-CoV-2 в β -клетках поджелудочной железы человека, что приводит к их гибели или трансдифференциации, снижению выработки и высвобождения инсулина [121, 122]. Пока нет доказательств того, что СД, впервые диагностированный при COVID-19, обратим после острой фазы инфекции. COVID-19 также представляет собой фактор риска деминерализации костей, связанной с системным воспалением, иммобилизацией, воздействием кортикостероидов, недостаточностью витамина D и прекращением применения средств лечения остеопороза [123].

При наблюдении за пациентами с СД, впервые диагностированным во время COVID-19, без традиционных факторов риска СД 2-го типа, следует проводить серологические тесты на СД 1-го типа — определение аутоантител к инсулину и повторные измерения C-пептида после приема пищи [124]. Связанный с SARS-CoV-2 инцидент гипертиреоза, вызванный деструктивным тиреоидитом, можно лечить кортикостероидами, но ранее следует исключить впервые возникшую болезнь Грейвса [117].

Желудочно-кишечные и гепатобилиарные осложнения

О тяжелых осложнениях со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы у выживших после COVID-19 не сообщалось [14]. При COVID-19 наблюдалось продолжительное выделение вирусов с фекалиями, а вирусная рибонуклеиновая кислота обнаруживалась в них в среднем 28 дней от начала симптомов инфекции SARS-CoV-2 и в среднем 11 дней после отрицательного респираторного теста [125].

COVID-19 способен нарушать микробиом кишечника, обогащая его условно-патогенными микроорганизмами и истощая полезные комменсалы [126]. Способность микробиоты кишечника изменять течение респираторных инфекций («ось кишечник — легкие») ранее была признана при гриппе и других респираторных инфекциях [127]. Большое количество в кишечнике *Faecalibacterium prausnitzii* — анаэроба, продуцирующего бутират путем ферментации пищевых волокон, обычно ассоциируется с хорошим здоровьем и обратно коррелирует с тяжестью COVID-19 [126]. В настоящее время проводится исследование отсроченных влияний COVID-19 на желудочно-кишечный тракт, в том числе у людей с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника и диспепсией.

Дерматологические осложнения

В международном исследовании с участием 716 пациентов с COVID-19 [128] дерматологические проявления чаще наблюдались после (64% случаев) или одновременно (15% случаев) с другими острыми симптомами инфекции. Средний период от момента появления симптомов со стороны верхних дыхательных путей до возникновения дерматологических осложнений составлял 7,9 дня [129]. В китайском исследовании только 3% пациентов отмечали кожную сыпь через 6 месяцев после COVID-19 [5]. Преобладающей дерматологической жалобой было выпадение волос, которое наблюдалось примерно у 20% пациентов [5, 18]. Потеря волос может быть обусловлена острой телогеновой алопецией в результате вирусной инфекции или являться результатом стрессовой реакции [5]. Проводимые в настоящее время исследования позволят сформулировать представления о потенциальных иммунных или воспалительных механизмах дерматологических осложнений COVID-19 [130].

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время быстро накапливается клинический опыт наблюдения полиорганных осложнений COVID-19 за пределами острой

фазы инфекции. Задачи будущих исследований включают идентификацию и характеристику ключевых клинических, серологических, визуализируемых и эпидемиологических особенностей COVID-19 в острой, подострой и хронической фазах заболевания, что поможет лучше понять естественное течение и патофизиологию этой новой патологии. Текущие и будущие клинические исследования, проспективные наблюдения за когортами с обобщениями новых доказательств рабочими группами экспертов имеют первостепенное значение для разработки надежной базы данных знаний о COVID-19 и информирования практикующих врачей. К сожалению, ведение пациентов с COVID-19 не завершается при выписке из стационара, и многим из них требуется комплексная междисциплинарная медицинская помощь в амбулаторных условиях. Признается необходимость создания специализированных программ лечения стойких симптомов и потенциальных долгосрочных осложнений в клиниках для больных COVID-19 [44], в которых врачи разных специальностей смогут обеспечить комплексную терапию. Разрабатываются программы реабилитации после перенесенного COVID-19 [131].

Приоритетность длительного наблюдения может рассматриваться для людей с высоким риском осложнений после COVID-19, в част-

ности пациентов с тяжелым течением острого COVID-19 и/или требовавших лечения в отделении интенсивной терапии. К ним относятся пожилые люди, пациенты с сопутствующими заболеваниями нескольких органов, больные после трансплантации органов, пациенты с активным раком, а также люди с наиболее тяжелыми стойкими симптомами после перенесенного COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая глобальный масштаб пандемии COVID-19, очевидно, что потребность в медицинской помощи пациентам с осложнениями инфекции SARS-CoV-2 будет увеличиваться в обозримом будущем. В долгосрочной перспективе потребуются не только использование существующих амбулаторных медицинских учреждений, но и создание новой инфраструктуры и моделей здравоохранения для улучшения психического и физического здоровья выживших после COVID-19.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The author declares that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(5): 533–534. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1
2. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S., Bikdeli B., Ahluwalia N., Ausiello J.C., Wan E.Y., Freedberg D.E., Kirtane A.J., Parikh S.A., Maurer M.S., Nordvig A.S., Accili D., Bathon J.M., Mohan S., Bauer K.A., Leon M.B., Krumholz H.M., Uriel N., Mehra M.R., Elkind M.S.V., Stone G.W., Schwartz A., Ho D.D., Bilezikian J.P., Landry D.W. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26(7): 1017–1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3
3. Carfi A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J. Am. Med. Assoc.* 2020; 324(6): 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
4. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., Files D.C., Gibbs K.W., Erickson H.L., Steingrub J.S., Smithline H.A., Gong M.N., Aboodi M.S., Exline M.C., Henning D.J., Wilson J.G., Khan A., Qadir N., Brown S.M., Peltan I.D., Rice T.W., Hager D.N., Ginde A.A., Stubblefield W.B., Patel M.M., Self W.H., Feldstein L.R.; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020; 69(30): 993–998. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1
5. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397(10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
6. McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F., Carroll T.P., Murphy M.P., Dunlea D.M., Ní Choileáin O., Clarke J., O'Connor E., Hogan G., Ryan D., Sulaiman I., Gunaratnam C., Branagan P., O'Brien M.E., Morgan R.K., Costello R.W., Hurley K., Walsh S., de Barra E., McNally C., McConkey S., Boland F., Galvin S., Kiernan F., O'Rourke J., Dwyer R., Power M., Geoghegan P., Larkin C., O'Leary R.A., Freeman J., Gaffney A., Marsh B., Curley G.F., McElvaney N.G. et al. Characterization of the inflammatory response

- to severe COVID-19 illness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202(6): 812–821. DOI: 10.1164/rccm.202005-1583OC
7. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768
 8. Ahmed H., Patel K., Greenwood D.C., Halpin S., Lewthwaite P., Salawu A., Eyre L., Breen A., O'Connor R., Jones A., Sivan M. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2020; 52(5): jrm00063. DOI: 10.2340/16501977-2694
 9. Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011; 11: 37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37
 10. Van Kampen J.J.A., van de Vijver D.A.M.C., Fraaij P.L.A., Haagmans B.L., Lamers M.M., Okba N., van den Akker J.P.C., Endeman H., Gommers D.A.M.P.J., Cornelissen J.J., Hoek R.A.S., van der Eerden M.M., Hesselink D.A., Metselaar H.J., Verbon A., de Steenwinkel J.E.M., Aron G.I., van Gorp E.C.M., van Boheemen S., Voermans J.C., Boucher C.A.B., Molenkamp R., Koopmans M.P.G., Geurtsvankessel C., van der Eijk A.A. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat. Commun.* 2021; 12(1): 267. DOI: 10.1038/s41467-020-20568-4
 11. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *Brit. Med. J.* 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026
 12. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M., Malani A.N., Prescott H.C. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2021; 74(4): 576–578. DOI: 10.7326/M20-5661
 13. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaigen A., Beauflis E., Bourbao-Tournois C., Laribi S., Flament T., Ferreira-Maldent N., Bruyère F., Stefic K., Gaudy-Graffin C., Grammatico-Guillon L., Bernard L. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(2): 258–263. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052
 14. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., Morley A.J., Viner J., Attwood M., Noel A., Gunning S., Hatrick J., Hamilton S., Elvers K.T., Hyams C., Bibby A., Moran E., Adamali H.I., Dodd J.W., Maskell N.A., Barratt S.L. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021; 76(4): 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
 15. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M., Andres M., Ramos J.M., Arenas-Jiménez J., Asensio S., Sanchez R., Ruiz-Torregrosa P., Galan I., Scholz A., Amo A., González-de-la-Aleja P., Boix V., Gil J.; COVID19-ALC research group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J. Infect.* 2021; 82(3): 378–383. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004
 16. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L., Walshaw C., Kemp S., Corrado J., Singh R., Collins T., O'Connor R.J., Sivan M. Post-discharge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2021; 93(2): 1013–1022. DOI: 10.1002/jmv.26368
 17. Jacobs L.G., Gournay Paleoudis E., Lesky-Di Bari D., Nyirenda T., Friedman T., Gupta A., Rasouli L., Zetkovic M., Balani B., Ogedegbe C., Bawa H., Berrol L., Qureshi N., Aschner J.L. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS ONE.* 2020; 15(12): e0243882. DOI: 10.1371/journal.pone.0243882
 18. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H., Doucet L., Berkani S., Oliosi E., Mallart E., Corre F., Zarrouk V., Moyer J.D., Galy A., Honsel V., Fantin B., Nguyen Y. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81: e4–e6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029
 19. Nehme M., Braillard O., Chappuis F., Courvoisier D.S., Guessous I.; CoviCare Study Team. Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174(9): 1252–1260. DOI: 10.7326/M21-0878
 20. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H.I., MacKenna B., Tomlinson L., Douglas I.J., Rentsch C.T., Mathur R., Wong A.Y.S., Grieve R., Harrison D., Forbes H., Schultze A., Croker R., Parry J., Hester F., Harper S., Perera R., Evans S.J.W., Smeeth L., Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584(7821): 430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4
 21. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Zhu N., Bi Y., Ma X., Zhan F., Wang L., Hu T., Zhou H., Hu Z., Zhou W., Zhao L., Chen J., Meng Y., Wang J., Lin Y., Yuan J., Xie Z., Ma J., Liu W.J., Wang D., Xu W., Holmes E.C., Gao G.F., Wu G., Chen W., Shi W., Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224): 565–574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
 22. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19(3): 141–154. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7

23. Shang J., Ye G., Shi K., Wan Y., Luo C., Aihara H., Geng Q., Auerbach A., Li F. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 581(7807): 221–224. DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y
24. Wrobel A.G., Benton D.J., Xu P., Roustan C., Martin S.R., Rosenthal P.B., Skehel J.J., Gamblin S.J. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2020; 27(8): 763–767. DOI: 10.1038/s41594-020-0468-7
25. Inoue S., Hatakeyama J., Kondo Y., Hifumi T., Sakuramoto H., Kawasaki T., Taito S., Nakamura K., Unoki T., Kawai Y., Kenmotsu Y., Saito M., Yamakawa K., Nishida O. et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med. Surg.* 2019; 6(3): 233–246. DOI: 10.1002/ams2.415
26. Hosey M.M., Needham D.M. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2020; 6(1): 60. DOI: 10.1038/s41572-020-0201-1
27. Zahariadis G., Gooley T.A., Ryall P., Hutchinson C., Latchford M.I., Fearon M.A., Jamieson F.B., Richardson S., Kuschak T., Mederski B. et al. Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by coinfection based on diagnostic assays. *Can. Respir. J.* 2006; 13(1): 17–22. DOI: 10.1155/2006/862797
28. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
29. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., Luo L., Zhou X., Liu X., Huang X., Yuan S., Chen C., Gao F., Huang J., Shan H., Liu J. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020; 21(1): 163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6
30. Méndez R., Latorre A., González-Jiménez P., Feced L., Bouzas L., Yépez K., Ferrando A., Zaldívar-Olmeda E., Reyes S., Menéndez R. Reduced diffusion capacity in COVID-19 survivors. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18(7): 1253–1255. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202011-1452RL
31. Liu W., Peng L., Liu H., Hua S. Pulmonary function and clinical manifestations of patients infected with mild influenza A virus subtype H1N1: a one-year follow-up. *PLoS ONE.* 2015; 10(7): e0133698. DOI: 10.1371/journal.pone.0133698
32. Herridge M.S., Tansey C.M., Matté A., Tomlinson G., Diaz-Granados N., Cooper A., Guest C.B., Mazer C.D., Mehta S., Stewart T.E., Kudlow P., Cook D., Slutsky A.S., Cheung A.M.; Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(14): 1293–1304. DOI: 10.1056/NEJMoa1011802
33. Shah A.S., Wong A.W., Hague C.J., Murphy D.T., Johnston J.C., Ryerson C.J., Carlsten C. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax.* 2021; 76(4): 402–404. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216308
34. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B., Li Q.Q., Xie H., Xu Q.F., Jia J.L., Li L.M., Mao H.L., Zhou X.M., Luo H., Gao Y.F., Xu A.G. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.10046
35. Huppert L.A., Matthay M.A., Ware L.B. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40(1): 31–39. DOI: 10.1055/s-0039-1683996
36. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., Zerbi P., Rech R., Colombo R., Antinori S., Corbellino M., Galli M., Catena E., Tosoni A., Gianatti A., Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(10): 1135–1140. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5
37. De Michele S., Sun Y., Yilmaz M.M., Katsyv I., Salvatore M., Dzierba A.L., Marboe C.C., Brodie D., Patel N.M., Garcia C.K., Saqi A. Forty postmortem examinations in COVID-19 patients. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 154(6): 748–760. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa156
38. Hendaus M.A., Jomha F.A. COVID-19 induced superimposed bacterial infection. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2021; 39(11): 4185–4191. DOI: 10.1080/07391102.2020.1772110
39. Bharat A., Querrey M., Markov N.S., Kim S., Kurihara C., Garza-Castillon R., Manerikar A., Shilatifard A., Tomic R., Politanska Y., Abdala-Valencia H., Yeldandi A.V., Lomasney J.W., Misharin A.V., Budinger G.R.S. Lung transplantation for patients with severe COVID-19. *Sci. Transl. Med.* 2020; 12(574): eabe4282. DOI: 10.1126/scitranslmed.abe4282
40. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A., Bouman C.C.S., Beenen L.F.M., Kootte R.S., Heijmans J., Smits L.P., Bonta P.I., van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(8): 1995–2002. DOI: 10.1111/jth.14888
41. Corrigan D., Prucnal C., Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin. Exp. Emerg. Med.* 2016; 3(3): 117–125. DOI: 10.15441/ceem.16.146
42. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432

43. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Brit. Med. J.* 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n136
44. Brigham E., O'Toole J., Kim S.Y., Friedman M., Daly L., Kaplin A., Swarthout M., Hasselfeld B., Lantz-Garnish M., Vannorsdall T., Agranovich A., Raju S., Parker A. The Johns Hopkins Post-Acute COVID-19 Team (PACT): a multidisciplinary, collaborative, ambulatory framework supporting COVID-19 survivors. *Am. J. Med.* 2021; 134(4): 462–467.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.12.009
45. Raghu G., Wilson K.C. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(9): 839–842. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30349-0
46. George P.M., Barratt S.L., Condliffe R., Desai S.R., Devaraj A., Forrest I., Gibbons M.A., Hart N., Jenkins R.G., McAuley D.F., Patel B.V., Thwaite E., Spencer L.G. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax.* 2020; 75(11): 1009–1016. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215314
47. Myall K.J., Mukherjee B., Castanheira A.M., Lam J.L., Benedetti G., Mak S.M., Preston R., Thillai M., Dewar A., Molyneaux P.L., West A.G. Persistent post-COVID-19 inflammatory interstitial lung disease: an observational study of corticosteroid treatment. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18(5): 799–806. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC
48. Chang, Y., Lee S.O., Shim T.S., Choi S.H., Kim H.R., Kim Y.H., Kim D.K., Do K.H., Choi I.C., Hong S.B., Park S.I. Lung transplantation as a therapeutic option in acute respiratory distress syndrome. *Transplantation.* 2018; 102(5): 829–837. DOI: 10.1097/TP.0000000000002004
49. Wang Q., Pan S., Zhang S., Shen G., Huang M., Wu M. Lung transplantation in pulmonary fibrosis secondary to influenza A pneumonia. *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 108(4): e233–e235. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2019.02.035
50. George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(8): 807–815. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3
51. Patell R., Bogue T., Koshy A., Bindal P., Merrill M., Aird W.C., Bauer K.A., Zwicker J.I. Post-discharge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020; 136(11): 1342–1346. DOI: 10.1182/blood.2020007938
52. Salisbury R., Iotchkova V., Jaafar S., Morton J., Sangha G., Shah A., Untiveros P., Curry N., Shapiro S. Incidence of symptomatic, image-confirmed venous thromboembolism following hospitalization for COVID-19 with 90-day follow-up. *Blood Adv.* 2020; 4(24): 6230–6239. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003349
53. Engelen M., Vandenbriele C., Balthazar T., Claeys E., Gunst J., Guler I., Jacquemin M., Janssens S., Lorent N., Liesenborghs L., Peerlinck K., Pieters G., Rex S., Sinonquel P., Van der Linden L., Van Laer C., Vos R., Wauters J., Wilmer A., Verhamme P., Vannassche T. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients discharged after COVID-19 hospitalisation. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2021; 47(4): 362–371. DOI: 10.1055/s-0041-1727284
54. Giannis D., Allen S.L., Tsang J., Flint S., Pinhasov T., Williams S., Tan G., Thakur R., Leung C., Snyder M., Bhatia C., Garrett D., Cotte C., Isaacs S., Gugerty E., Davidson A., Marder G.S., Schnitzer A., Goldberg B., McGinn T., Davidson K.W., Barish M.A., Qiu M., Zhang M., Goldin M., Matsagkas M., Arnaoutoglou E., Spyropoulos AC. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood.* 2021; 137(20): 2838–2847. DOI: 10.1182/blood.2020010529
55. Mangion K., Morrow A., Bagot C., Bayes H., Blyth K.G., Church C., Corcoran D., Delles C., Gillespie L., Grieve D., Ho A., Kean S., Lang N.N., Lennie V., Lowe D.J., Kellman P., Macfarlane P.W., McConnachie A., Roditi G., Sykes R., Touyz R.M., Sattar N., Wereski R., Wright S., Berry C. The Chief Scientist Office Cardiovascular and Pulmonary Imaging in SARS Coronavirus Disease-19 (CISCO-19) study. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116(14): 2185–2196. DOI: 10.1093/cvr/cvaa209
56. Chaudhary R., Kreutz R.P., Bliden K.P., Tantry U.S., Gurbel P.A. Personalizing antithrombotic therapy in COVID-19: role of thromboelastography and thromboelastometry. *Thromb. Haemost.* 2020; 120(11): 1594–1596. DOI: 10.1055/s-0040-1714217
57. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020; 135(23): 2033–2040. DOI: 10.1182/blood.2020006000
58. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.H., Zhang H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R.D., Burns A.J., Dela Cruz C.S., Dumont A., Halene S., Hwa J., Koff J., Menninger H., Neparidze N., Price C., Siner J.M., Tormey C., Rinder H.M., Chun H.J., Lee A.I. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(8): e575–e582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
59. Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A., Mastellos D.C., Metallidis S., Rafailidis P., Ntinopoulou M., Sertaridou E., Tsironidou V., Tsigalou C., Tektonidou M., Konstantinidis T., Papagoras C., Mitroulis I., Germanidis G., Lambris J.D., Ritis K. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(11): 6151–6157. DOI: 10.1172/JCI141374
60. Hottz E.D., Azevedo-Quintanilha I.G., Palhinha L., Teixeira L., Barreto E.A., Pão C.R.R., Righy C., Franco S., Souza T.M.L., Kurtz P., Bozza F.A., Bozza P.T. Platelet activation and platelet-monocyte aggregates formation trigger tissue factor expression

- in severe COVID-19 patients. *Blood*. 2020; 136(11): 1330–1341. DOI: 10.1182/blood.2020007252
61. Middleton E.A., He X.Y., Denorme F., Campbell R.A., Ng D., Salvatore S.P., Mostyka M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A.C., Loda M., Cody M.J., Manne B.K., Portier I., Harris E.S., Petrey A.C., Beswick E.J., Caulin A.F., Iovino A., Abegglen L.M., Weyrich A.S., Rondina M.T., Egeblad M., Schiffman J.D., Yost C.C. Neutrophil extracellular traps (NETs) contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020; 136(10): 1169–1179. DOI: 10.1182/blood.2020007008
 62. Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A., Jimenez D., Burton J.R., Der Nigoghossian C., Chuich T., Nouri S.N., Dreyfus I., Driggin E., Sethi S., Sehgal K., Chatterjee S., Ageno W., Madjid M., Guo Y., Tang L.V., Hu Y., Bertolotti L., Giri J., Cushman M., Quéré I., Dimakakos E.P., Gibson C.M., Lippi G., Favaloro E.J., Fareed J., Tafur A.J., Francese D.P., Batra J., Falanga A., Clerkin K.J., Uriel N., Kirtane A., McLintock C., Hunt B.J., Spyropoulos A.C., Barnes G.D., Eikelboom J.W., Weinberg I., Schulman S., Carrier M., Piazza G., Beckman J.A., Leon M.B., Stone G.W., Rosenkranz S., Goldhaber S.Z., Parikh S.A., Monreal M., Krumholz H.M., Konstantinides S.V., Weitz J.I., Lip G.Y.H.; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research. *Thromb. Haemost.* 2020; 120(7): 1004–1024. DOI: 10.1055/s-0040-1713152
 63. Nougier C., Benoit R., Simon M., Desmurs-Clavel H., Marcotte G., Argaud L., David J.S., Bonnet A., Negrier C., Dargaud Y. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(9): 2215–2219. DOI: 10.1111/jth.15016
 64. Thachil J. Hypoxia — an overlooked trigger for thrombosis in COVID-19 and other critically ill patients. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(11): 3109–3110. DOI: 10.1111/jth.15029
 65. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., James J.A. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16(10): 581–589. DOI: 10.1038/s41584-020-0474-5
 66. Talasaz A.H., Sadeghipour P., Kakavand H., Aghakouchakzadeh M., Kordzadeh-Kermani E., Van Tassel B.W., Gheymati A., Ariannejad H., Hosseini S.H., Jamalkhani S., Sholzberg M., Monreal M., Jimenez D., Piazza G., Parikh S.A., Kirtane A.J., Eikelboom J.W., Connors J.M., Hunt B.J., Konstantinides S.V., Cushman M., Weitz J.I., Stone G.W., Krumholz H.M., Lip G.Y.H., Goldhaber S.Z., Bikdeli B. Recent Randomized Trials of Antithrombotic Therapy for Patients With COVID-19: JACC State-of-the-Art Review *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77(15): 1903–1921. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.035
 67. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., Nigoghossian C., Ageno W., Madjid M., Guo Y., Tang L.V., Hu Y., Giri J., Cushman M., Quéré I., Dimakakos E.P., Gibson C.M., Lippi G., Favaloro E.J., Fareed J., Caprini J.A., Tafur A.J., Burton J.R., Francese D.P., Wang E.Y., Falanga A., McLintock C., Hunt B.J., Spyropoulos A.C., Barnes G.D., Eikelboom J.W., Weinberg I., Schulman S., Carrier M., Piazza G., Beckman J.A., Steg P.G., Stone G.W., Rosenkranz S., Goldhaber S.Z., Parikh S.A., Monreal M., Krumholz H.M., Konstantinides S.V., Weitz J.I., Lip G.Y.H.; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75(23): 2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
 68. Moores L.K., Tritschler T., Brosnahan S., Carrier M., Collen J.F., Doerschug K., Holley A.B., Jimenez D., Le Gal G., Rali P., Wells P. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest*. 2020; 158(3): 1143–1163. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.559
 69. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Тарловская Е.И., Конради А.О., Панченко Е.П., Явлов И.С., Терещенко С.Н., Ардашев А.В., Арутюнов А.Г., Григорьева Н.Ю., Джунусбекова Г.А., Драпкина О.М., Козиолова Н.А., Комаров А.Л., Кропачева Е.С., Мальчикова С.В., Митьковская Н.П., Орлова Я.А., Петрова М.М., Ребров А.П., Сисакян А.С., Скибицкий В.В., Сугралиев А.Б., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шапошник И.И., Желяков Е.Г., Канорский С.Г., Колодцев Л.В., Снежицкий В.А. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19. *Кардиология*. 2020; 60(6): 4–14. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1180
 70. Jabri A., Kalra A., Kumar A., Alameh A., Adroja S., Bashir H., Nowacki A.S., Shah R., Khubber S., Kanaa'N. A., Hedrick D.P., Sleik K.M., Mehta N., Chung M.K., Khot U.N., Kapadia S.R., Puri R., Reed G.W. Incidence of stress cardiomyopathy during the coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA Netw. Open* 2020; 3(7): e2014780. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.14780
 71. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arndt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vehreschild M., Nagel E. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11): 1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
 72. Rajpal S., Tong M.S., Borchers J., Zareba K.M., Obarski T.P., Simonetti O.P., Daniels C.J. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol.* 2020; 6(1): 116–118. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4916

73. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K., Scherschel K., Kirchhof P., Escher F., Schultheiss H.P., Blankenberg S., Püschel K., Westermann D. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11): 1281–1285. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551
74. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T.Jr., Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020; 17(9): 1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
75. Wu Q., Zhou L., Sun X., Yan Z., Hu C., Wu J., Xu L., Li X., Liu H., Yin P., Li K., Zhao J., Li Y., Wang X., Li Y., Zhang Q., Xu G., Chen H. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z
76. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020; 142(1): 68–78. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
77. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Васильева Л.В., Батракова Е.П., Лобова Н.В., Быкова Е.Е., Хачурова М.М. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021; b17(2): b256–262. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-08
78. Desai A.D., Boursiquot B.C., Melki L., Wan E.Y. Management of arrhythmias associated with COVID-19. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020; 23(1): 2. DOI: 10.1007/s11886-020-01434-7
79. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B., Cooper L.T.Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation.* 2020; 141(23): 1903–1914. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349
80. Lopes R.D., Macedo A.V.S., de Barros E., Silva P.G.M., Moll-Bernardes R.J., Dos Santos T.M., Mazza L., Feldman A., D'Andréa Saba Arruda G., de Albuquerque D.C., Camiletti A.S., de Sousa A.S., de Paula T.C., Giusti K.G.D., Domiciano R.A.M., Noya-Rabelo M.M., Hamilton A.M., Loures V.A., Dionísio R.M., Furquim T.A.B., De Luca F.A., Dos Santos Sousa Í.B., Bandeira B.S., Zukowski C.N., de Oliveira R.G.G., Ribeiro N.B., de Moraes J.L., Petriz J.L.F., Pimentel A.M., Miranda J.S., de Jesus Abufaiad B.E., Gibson C.M., Granger C.B., Alexander J.H., de Souza O.F.; BRACE CORONA Investigators. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2021; 325(3): 254–264. DOI: 10.1001/jama.2020.25864
81. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(17): 1653–1659. DOI: 10.1056/NEJMs2005760
82. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M., Madhur M.S., Tomaszewski M., Maffia P., D'Acquisto F., Nicklin S.A., Marian A.J., Nosalski R., Murray E.C., Guzik B., Berry C., Touyz R.M., Kreutz R., Wang D.W., Bhella D., Salligoc O., Crea F., Thomson E.C., McInnes I.B. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116(10): 1666–1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106
83. Kociol R.D., Cooper L.T., Fang J.C., Moslehi J.J., Pang P.S., Sabe M.A., Shah R.V., Sims D.B., Thiene G., Vardeny O.; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020; 141(6): e69–e92. DOI: 10.1161/CIR.00000000000000745
84. Nordvig A.S., Fong K.T., Willey J.Z., Thakur K.T., Boehme A.K., Vargas W.S., Smith C.J., Elkind M.S.V. Potential neurological manifestations of COVID-19. *Neurol. Clin. Pract.* 2021; 11(2): e135–e146. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000897
85. Belvis R. Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature. *Headache.* 2020; 60(7): 1422–1426. DOI: 10.1111/head.13841
86. Bolay H., Gül A., Baykan B. COVID-19 is a real headache! *Headache.* 2020; 60(7): 1415–1421. DOI: 10.1111/head.13856
87. Ritchie K., Chan D., Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun.* 2020; 2(2): fcaa069. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa069
88. Postolache T.T., Benros M.E., Brenner L.A. Targetable biological mechanisms implicated in emergent psychiatric conditions associated with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Psychiatry.* 2020 Jul 31. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2795. Online ahead of print.
89. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C., Poletti S., Vai B., Bollettini I., Melloni E.M.T., Furlan R., Cicceri F., Rovere-Querini P.; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav. Immun.* 2020; 89: 594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
90. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., Fusar-Poli P., Zandi M.S., Lewis G., David A.S. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7(7): 611–627. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
91. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and

- psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8(2): 130–140. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
92. Trejo-Gabriel-Galán J.M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurologia*. 2020; 35(5): 318–322. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.04.015
 93. Parada S.C., Gao V., Gewirtz A.N., Parikh N.S., Merkler A.E., Lantos J., White H., Leifer D., Navi B.B., Segal A.Z. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with COVID-19. *J. Neurol. Sci.* 2020; 416: 117019. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117019
 94. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A., Kneen R., Defres S., Sejvar J., Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9): 767–783. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
 95. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2020; 12(1): 69. DOI: 10.1186/s13195-020-00640-3
 96. Desforges M., Le Coupanec A., Stodola J.K., Meessen-Pinard M., Talbot P.J. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 2014; 194: 145–158. DOI: 10.1016/j.virusres.2014.09.011
 97. Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A., Constantinopoulos E., Guo Y., Lucchinetti C.F. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020; 140(1): 1–6. DOI: 10.1007/s00401-020-02166-2
 98. Bortolato B., Carvalho A.F., Soczynska J.K., Perini G.I., McIntyre R.S. The involvement of TNF- α in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: an opportunity for domain specific treatments. *Curr. Neuropsychopharmacol.* 2015; 13(5): 558–576. DOI: 10.2174/1570159x13666150630171433
 99. Aiello A., Farzaneh F., Candore G., Caruso C., Davinelli S., Gambino C.M., Ligotti M.E., Zareian N., Accardi G. Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2247. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02247
 100. Perrin R., Riste L., Hann M., Walther A., Mukherjee A., Heald A. Into the looking glass: post-viral syndrome post COVID-19. *Med. Hypotheses*. 2020; 144: 110055. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110055
 101. Morbini P., Benazzo M., Verga L., Pagella F.G., Mojoli F., Bruno R., Marena C. Ultrastructural evidence of direct viral damage to the olfactory complex in patients testing positive for SARS-CoV-2. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020; 146(10): 972–973. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.2366
 102. Ameres M., Brandstetter S., Toncheva A.A., Kabesch M., Leppert D., Kuhle J., Wellmann S. Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. *J. Neurol.* 2020; 267(12): 3476–3478. DOI: 10.1007/s00415-020-10050-y
 103. Kaseda E.T., Levine A.J. Post-traumatic stress disorder: a differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin. Neuropsychol.* 2020; 34(7–8): 1498–1514. DOI: 10.1080/13854046.2020.1811894
 104. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., Lim P.B. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies *Clin Med (Lond)*. 2021; 21(1): e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
 105. Sakusic A., Rabinstein A.A. Cognitive outcomes after critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care* 2018; 24(5): 410–414. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000527
 106. Do T.P., Remmers A., Schytz H.W., Schankin C., Nelson S.E., Obermann M., Hansen J.M., Sinclair A.J., Gantenbein A.R., Schoonman G.G. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. *Neurology* 2019; 92(3): 134–144. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006697
 107. Robbins-Juarez S.Y., Qian L., King K.L., Stevens J.S., Husain S.A., Radhakrishnan J., Mohan S. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int. Rep.* 2020; 5(8): 1149–1160. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.06.013
 108. Wilbers T.J., Koning M.V. Renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19: a retrospective study investigating mortality, renal recovery and filter lifetime. *J. Crit. Care*. 2020; 60: 103–105. DOI: 10.1016/j.jccr.2020.07.025
 109. Stevens J.S., King K.L., Robbins-Juarez S.Y., Khairallah P., Toma K., Alvarado Verdusco H., Daniel E., Douglas D., Moses A.A., Peleg Y., Starakiewicz P., Li M.T., Kim D.W., Yu K., Qian L., Shah V.H., O'Donnell M.R., Cummings M.J., Zucker J., Natarajan K., Perotte A., Tsapepas D., Krzysztof K., Dube G., Siddall E., Shirazian S., Nickolas T.L., Rao M.K., Barasch J.M., Valeri A.M., Radhakrishnan J., Gharavi A.G., Husain S.A., Mohan S. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PLoS ONE* 2020; 15(12): e0244131. DOI: 10.1371/journal.pone.0244131
 110. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98(1): 219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003
 111. Kudose S., Batal I., Santoriello D., Xu K., Barasch J., Peleg Y., Canetta P., Ratner L.E., Marasa M., Gharavi A.G., Stokes M.B., Markowitz G.S., D'Agati V.D. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31(9): 1959–1968. DOI: 10.1681/ASN.2020060802
 112. Santoriello D., Khairallah P., Bomback A.S., Xu K., Kudose S., Batal I., Barasch J., Radhakrishnan J., D'Agati V., Markowitz G. Postmortem kidney pa-

- thology findings in patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31(9): 2158–2167. DOI: 10.1681/ASN.2020050744
113. Peleg Y., Kudose S., D'Agati V., Siddall E., Ahmad S., Nickolas T., Kisselev S., Gharavi A., Canetta P. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 Infection. *Kidney Int. Rep.* 2020; 5(6): 940–945. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.04.017
 114. Jhaveri K.D., Meir L.R., Flores Chang B.S., Parikh R., Wanchoo R., Barilla-LaBarca M.L., Bijol V., Hajizadeh N. Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 98(2): 509–512. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.025
 115. Suwanwongse K., Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: causality or coincidence? A report of three cases. *J. Med. Virol.* 2021; 93(2): 1150–1153. DOI: 10.1002/jmv.26339
 116. Rubino F., Amiel S.A., Zimmet P., Alberti G., Bornstein S., Eckel R.H., Mingrone G., Boehm B., Cooper M.E., Chai Z., Del Prato S., Ji L., Hopkins D., Herman W.H., Khunti K., Mbanya J.C., Renard E. et al. New-onset diabetes in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(8): 789–790. DOI: 10.1056/NEJMc2018688
 117. Ruggeri R.M., Campenni A., Siracusa M., Frazzetto G., Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-CoV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens)*. 2021; 20(1): 219–221. DOI: 10.1007/s42000-020-00230-w
 118. Tee L.Y., Hajanto S., Rosario B.H. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med. J.* 2020 Jul 16. DOI: 10.11622/smedj.2020106. Online ahead of print.
 119. Mateu-Salat M., Urgell E., Chico A. SARS-CoV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J. Endocrinol. Invest.* 2020; 43(10): 1527–1528. DOI: 10.1007/s40618-020-01366-7
 120. Gentile S., Strollo F., Mambro A., Ceriallo A. COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: are there possible cause and effect relationships among them? *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22(12): 2507–2508. DOI: 10.1111/dom.14170
 121. Müller J.A., Groß R., Conzelmann C., Krüger J., Merle U., Steinhart J., Weil T., Koepke L., Bozzo C.P., Read C., Fois G., Eiseler T., Gehrman J., van Vuuren J., Wessbecher I.M., Frick M., Costa I.G., Breunig M., Grüner B., Peters L., Schuster M., Liebau S., Seufferlein T., Stenger S., Stenzinger A., MacDonald P.E., Kirchhoff F., Sparrer K.M.J., Walther P., Lickert H., Barth T.F.E., Wagner M., Münch J., Heller S., Kleger A. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas *Nat Metab.* 2021; 3(2): 149–165. DOI: 10.1038/s42255-021-00347-1
 122. Tang X., Uhl S., Zhang T., Xue D., Li B., Vandana J.J., Acklin J.A., Bonnycastle L.L., Narisu N., Erdos M.R., Bram Y., Chandar V., Chong A.C.N., Lacko L.A., Min Z., Lim J.K., Borczuk A.C., Xiang J., Naji A., Collins F.S., Evans T., Liu C., tenOever B.R., Schwartz R.E., Chen S. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation *Cell Metab.* 2021 May 19: S1550-4131(21)00232-1. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.05.015. Online ahead of print.
 123. Salvio G., Gianfelice C., Firmani F., Lunetti S., Balerchia G., Giacchetti G. Bone metabolism in SARS-CoV-2 disease: possible osteoimmunology and gender implications. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2020 Sep 1; 1–7. DOI: 10.1007/s12018-020-09274-3. Online ahead of print.
 124. DiMeglio L.A., Evans-Molina C., Oram R.A. Type 1 diabetes. *Lancet* 2018; 391: 2449–2462. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5
 125. Wu Y., Guo C., Tang L., Hong Z., Zhou J., Dong X., Yin H., Xiao Q., Tang Y., Qu X., Kuang L., Fang X., Mishra N., Lu J., Shan H., Jiang G., Huang X. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5(5): 434–435. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2
 126. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H., Wan Y., Chung A.C.K., Cheung C.P., Chen N., Lai C.K.C., Chen Z., Tso E.Y.K., Fung K.S.C., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D.S.C., Chan F.K.L., Chan P.K.S., Ng S.C. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159(3): 944–955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
 127. Bradley K.C., Finsterbusch K., Schnepf D., Crota S., Llorian M., Davidson S., Fuchs S.Y., Staehele P., Wack A. Microbiota-driven tonic interferon signals in lung stromal cells protect from influenza virus infection. *Cell Rep.* 2019; 28(1): 245–256.e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.05.105
 128. Freeman E.E., McMahon D.E., Lipoff J.B., Rosenbach M., Kovarik C., Desai S.R., Harp J., Takeshita J., French L.E., Lim H.W., Thiers B.H., Hruza G.J., Fox L.P. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 83(4): 1118–1129. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.06.1016
 129. Mirza F.N., Malik A.A., Omer S.B., Sethi A. Dermatologic manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review. *Int. J. Dermatol.* 2021; 60(4): 418–450. DOI: 10.1111/ijd.15168
 130. Genovese G., Moltrasio C., Berti E., Marzano A.V. Skin manifestations associated with COVID-19: current knowledge and future perspectives. *Dermatology*. 2021; 237(1): 1–12. DOI: 10.1159/000512932
 131. Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М., Белевский А.С., Герасименко М. Ю., Глезер М.Г., Гордеев М.Н., Драпкина О.М., Иванова Г.Е., Иоселиани Д.Г., Карамнова Н.С., Космачева Е.Д., Кулешов А.В., Кукшина А.А., Лядов К.В., Лямина Н.П., Макарова М.Р., Мещерякова Н.Н., Никитюк Д.Б., Пасечник И.Н., Персиянова-Дуброва А.Л., Погонченкова И.В., Свет А.В.,

Стародубова А.В., Тутельян В.А. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. Консенсус экспертов Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР), Российского кардиологического об-

щества (РКО), Российского респираторного общества (РРО), Союза реабилитологов России (СРР), Российского союза нутрициологов, диетологов и специалистов пищевой индустрии (РОСНДП). *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(5): 4487. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4487

REFERENCES

- Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(5): 533–534. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1
- Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S., Bikdeli B., Ahluwalia N., Ausiello J.C., Wan E.Y., Freedberg D.E., Kirtane A.J., Parikh S.A., Maurer M.S., Nordvig A.S., Accili D., Bathon J.M., Mohan S., Bauer K.A., Leon M.B., Krumholz H.M., Uriel N., Mehra M.R., Elkind M.S.V., Stone G.W., Schwartz A., Ho D.D., Bilezikian J.P., Landry D.W. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26(7): 1017–1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3
- Carfi A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J. Am. Med. Assoc.* 2020; 324(6): 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
- Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., Files D.C., Gibbs K.W., Erickson H.L., Steingrub J.S., Smithline H.A., Gong M.N., Aboodi M.S., Exline M.C., Henning D.J., Wilson J.G., Khan A., Qadir N., Brown S.M., Peltan I.D., Rice T.W., Hager D.N., Ginde A.A., Stubblefield W.B., Patel M.M., Self W.H., Feldstein L.R.; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020; 69(30): 993–998. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1
- Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397(10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F., Carroll T.P., Murphy M.P., Dunlea D.M., Ni Choileáin O., Clarke J., O'Connor E., Hogan G., Ryan D., Sulaiman I., Gunaratnam C., Branagan P., O'Brien M.E., Morgan R.K., Costello R.W., Hurley K., Walsh S., de Barra E., McNally C., McConkey S., Boland F., Galvin S., Kiernan F., O'Rourke J., Dwyer R., Power M., Geoghegan P., Larkin C., O'Leary R.A., Freeman J., Gaffney A., Marsh B., Curley G.F., McElvaney N.G. et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202(6): 812–821. DOI: 10.1164/rccm.202005-1583OC
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768
- Ahmed H., Patel K., Greenwood D.C., Halpin S., Lewthwaite P., Salawu A., Eyre L., Breen A., O'Connor R., Jones A., Sivan M. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2020; 52(5): jrm00063. DOI: 10.2340/16501977-2694
- Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011; 11: 37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37
- Van Kampen J.J.A., van de Vijver D.A.M.C., Fraaij P.L.A., Haagmans B.L., Lamers M.M., Okba N., van den Akker J.P.C., Endeman H., Gommers D.A.M.P.J., Cornelissen J.J., Hoek R.A.S., van der Eerden M.M., Hesselink D.A., Metselaar H.J., Verbon A., de Steenwinkel J.E.M., Aron G.I., van Gorp E.C.M., van Boheemen S., Voermans J.C., Boucher C.A.B., Molenkamp R., Koopmans M.P.G., Geurtsvankessel C., van der Eijk A.A. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat. Commun.* 2021; 12(1): 267. DOI: 10.1038/s41467-020-20568-4
- Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *Brit. Med. J.* 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026
- Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M., Malani A.N., Prescott H.C. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2021; 74(4): 576–578. DOI: 10.7326/M20-5661
- Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaigen A., Beaufile E., Bourbao-Tournois C., Laribi S., Flament T., Ferreira-Maldent N., Bruyère F., Stefic K., Gaudy-Graffin C., Grammatico-Guillon L., Bernard L. Follow-up of adults with noncritical COVID-19

- two months after symptom onset. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(2): 258–263. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052
14. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., Morley A.J., Viner J., Attwood M., Noel A., Gunning S., Hatrick J., Hamilton S., Elvers K.T., Hyams C., Bibby A., Moran E., Adamali H.I., Dodd J.W., Maskell N.A., Barratt S.L. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021; 76(4): 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
 15. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M., Andres M., Ramos J.M., Arenas-Jiménez J., Asensio S., Sanchez R., Ruiz-Torregrosa P., Galan I., Scholz A., Amo A., González-de-la-Aleja P., Boix V., Gil J.; COVID19-ALC research group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J. Infect.* 2021; 82(3): 378–383. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004
 16. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L., Walshaw C., Kemp S., Corrado J., Singh R., Collins T., O'Connor R.J., Sivan M. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2021; 93(2): 1013–1022. DOI: 10.1002/jmv.26368
 17. Jacobs L.G., Gourni Paleoudis E., Lesky-Di Bari D., Nyirenda T., Friedman T., Gupta A., Rasouli L., Zetkull M., Balani B., Ogedegbe C., Bawa H., Berrol L., Qureshi N., Aschner J.L. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS ONE*. 2020; 15(12): e0243882. DOI: 10.1371/journal.pone.0243882
 18. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H., Doucet L., Berkani S., Oliosi E., Mallart E., Corre F., Zarrouk V., Moyer J.D., Galy A., Honsel V., Fantin B., Nguyen Y. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81: e4–e6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029
 19. Nehme M., Brailard O., Chappuis F., Courvoisier D.S., Guessous I.; CoviCare Study Team. Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174(9): 1252–1260. DOI: 10.7326/M21-0878
 20. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H.I., Mackenna B., Tomlinson L., Douglas I.J., Rentsch C.T., Mathur R., Wong A.Y.S., Grieve R., Harrison D., Forbes H., Schultze A., Croker R., Parry J., Hester F., Harper S., Perera R., Evans S.J.W., Smeeth L., Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584(7821): 430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4
 21. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Zhu N., Bi Y., Ma X., Zhan F., Wang L., Hu T., Zhou H., Hu Z., Zhou W., Zhao L., Chen J., Meng Y., Wang J., Lin Y., Yuan J., Xie Z., Ma J., Liu W.J., Wang D., Xu W., Holmes E.C., Gao G.F., Wu G., Chen W., Shi W., Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224): 565–574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
 22. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19(3): 141–154. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7
 23. Shang J., Ye G., Shi K., Wan Y., Luo C., Aihara H., Geng Q., Auerbach A., Li F. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 581(7807): 221–224. DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y
 24. Wrobel A.G., Benton D.J., Xu P., Roustan C., Martin S.R., Rosenthal P.B., Skehel J.J., Gamblin S.J. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2020; 27(8): 763–767. DOI: 10.1038/s41594-020-0468-7
 25. Inoue S., Hatakeyama J., Kondo Y., Hifumi T., Sakuramoto H., Kawasaki T., Taito S., Nakamura K., Unoki T., Kawai Y., Kenmotsu Y., Saito M., Yamakawa K., Nishida O. et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med. Surg.* 2019; 6(3): 233–246. DOI: 10.1002/ams2.415
 26. Hosey M.M., Needham D.M. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2020; 6(1): 60. DOI: 10.1038/s41572-020-0201-1
 27. Zahariadis G., Gooley T.A., Ryall P., Hutchinson C., Latchford M.I., Fearon M.A., Jamieson F.B., Richardson S., Kuschak T., Mederski B. et al. Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by coinfection based on diagnostic assays. *Can. Respir. J.* 2006; 13(1): 17–22. DOI: 10.1155/2006/862797
 28. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 29. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., Luo L., Zhou X., Liu X., Huang X., Yuan S., Chen C., Gao F., Huang J., Shan H., Liu J. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020; 21(1): 163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6
 30. Méndez R., Latorre A., González-Jiménez P., Feced L., Bouzas L., Yépez K., Ferrando A., Zaldívar-Olmeda E., Reyes S., Menéndez R. Reduced diffusion capacity in COVID-19 survivors. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18(7): 1253–1255. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202011-1452RL
 31. Liu W., Peng L., Liu H., Hua S. Pulmonary function and clinical manifestations of patients infected with mild influenza A virus subtype H1N1: a one-year fol-

- low-up. *PLoS ONE*. 2015; 10(7): e0133698. DOI: 10.1371/journal.pone.0133698
32. Herridge M.S., Tansey C.M., Matté A., Tomlinson G., Diaz-Granados N., Cooper A., Guest C.B., Mazer C.D., Mehta S., Stewart T.E., Kudlow P., Cook D., Slutsky A.S., Cheung A.M.; Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(14): 1293–1304. DOI: 10.1056/NEJMoa1011802
 33. Shah A.S., Wong A.W., Hague C.J., Murphy D.T., Johnston J.C., Ryerson C.J., Carlsten C. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. 2021; 76(4): 402–404. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216308
 34. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B., Li Q.Q., Xie H., Xu Q.F., Jia J.L., Li L.M., Mao H.L., Zhou X.M., Luo H., Gao Y.F., Xu A.G. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.10046
 35. Huppert L.A., Matthay M.A., Ware L.B. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40(1): 31–39. DOI: 10.1055/s-0039-1683996
 36. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., Zerbi P., Rech R., Colombo R., Antinori S., Corbellino M., Galli M., Catena E., Tosoni A., Gianatti A., Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(10): 1135–1140. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5
 37. De Michele S., Sun Y., Yilmaz M.M., Katsyv I., Salvatore M., Dzierba A.L., Marboe C.C., Brodie D., Patel N.M., Garcia C.K., Saqi A. Forty postmortem examinations in COVID-19 patients. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 154(6): 748–760. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa156
 38. Hendaus M.A., Jomha F.A. COVID-19 induced superimposed bacterial infection. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2021; 39(11): 4185–4191. DOI: 10.1080/07391102.2020.1772110
 39. Bharat A., Querrey M., Markov N.S., Kim S., Kurihara C., Garza-Castillon R., Manerikar A., Shilatifard A., Tomic R., Politanska Y., Abdala-Valencia H., Yeldandi A.V., Lomasney J.W., Misharin A.V., Budinger G.R.S. Lung transplantation for patients with severe COVID-19. *Sci. Transl. Med.* 2020; 12(574): eabe4282. DOI: 10.1126/scitranslmed.abe4282
 40. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A., Bouman C.C.S., Beenen L.F.M., Kootte R.S., Heijmans J., Smits L.P., Bonta P.I., van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(8): 1995–2002. DOI: 10.1111/jth.14888
 41. Corrigan D., Prucnal C., Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin. Exp. Emerg. Med.* 2016; 3(3): 117–125. DOI: 10.15441/ceem.16.146
 42. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
 43. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Brit. Med. J.* 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n136
 44. Brigham E., O'Toole J., Kim S.Y., Friedman M., Daly L., Kaplin A., Swarthout M., Hasselfeld B., Lantz-Garnish M., Vannorsdall T., Agranovich A., Raju S., Parker A. The Johns Hopkins Post-Acute COVID-19 Team (PACT): a multidisciplinary, collaborative, ambulatory framework supporting COVID-19 survivors. *Am. J. Med.* 2021; 134(4): 462–467.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.12.009
 45. Raghu G., Wilson K.C. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(9): 839–842. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30349-0
 46. George P.M., Barratt S.L., Condliffe R., Desai S.R., Devaraj A., Forrest I., Gibbons M.A., Hart N., Jenkins R.G., McAuley D.F., Patel B.V., Thwaite E., Spencer L.G. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020; 75(11): 1009–1016. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215314
 47. Myall K.J., Mukherjee B., Castanheira A.M., Lam J.L., Benedetti G., Mak S.M., Preston R., Thillai M., Dewar A., Molyneaux P.L., West A.G. Persistent post-COVID-19 inflammatory interstitial lung disease: an observational study of corticosteroid treatment. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18(5): 799–806. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC
 48. Chang, Y., Lee S.O., Shim T.S., Choi S.H., Kim H.R., Kim Y.H., Kim D.K., Do K.H., Choi I.C., Hong S.B., Park S.I. Lung transplantation as a therapeutic option in acute respiratory distress syndrome. *Transplantation*. 2018; 102(5): 829–837. DOI: 10.1097/TP.0000000000002004
 49. Wang Q., Pan S., Zhang S., Shen G., Huang M., Wu M. Lung transplantation in pulmonary fibrosis secondary to influenza A pneumonia. *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 108(4): e233–e235. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.02.035
 50. George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(8): 807–815. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3
 51. Patell R., Bogue T., Koshy A., Bindal P., Merrill M., Aird W.C., Bauer K.A., Zwicker J.I. Post-discharge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020; 136(11): 1342–1346. DOI: 10.1182/blood.2020007938

52. Salisbury R., Iotchkova V., Jaafar S., Morton J., Sangha G., Shah A., Untiveros P., Curry N., Shapiro S. Incidence of symptomatic, image-confirmed venous thromboembolism following hospitalization for COVID-19 with 90-day follow-up. *Blood Adv.* 2020; 4(24): 6230–6239. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003349
53. Engelen M., Vandenbriele C., Balthazar T., Claeys E., Gunst J., Guler I., Jacquemin M., Janssens S., Lorent N., Liesenborghs L., Peerlinck K., Pieters G., Rex S., Sinouel P., Van der Linden L., Van Laer C., Vos R., Wauters J., Wilmer A., Verhamme P., Vannassche T. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients discharged after COVID-19 hospitalisation. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2021; 47(4): 362–371. DOI: 10.1055/s-0041-1727284
54. Giannis D., Allen S.L., Tsang J., Flint S., Pinhasov T., Williams S., Tan G., Thakur R., Leung C., Snyder M., Bhatia C., Garrett D., Cotte C., Isaacs S., Gugerty E., Davidson A., Marder G.S., Schnitzer A., Goldberg B., McGinn T., Davidson K.W., Barish M.A., Qiu M., Zhang M., Goldin M., Matsagkas M., Arnaoutoglou E., Spyropoulos A.C. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood.* 2021; 137(21): 2838–2847. DOI: 10.1182/blood.2020010529
55. Mangion K., Morrow A., Bagot C., Bayes H., Blyth K.G., Church C., Corcoran D., Delles C., Gillespie L., Grieve D., Ho A., Kean S., Lang N.N., Lennie V., Lowe D.J., Kellman P., Macfarlane P.W., McConnachie A., Roditi G., Sykes R., Touyz R.M., Sattar N., Wereski R., Wright S., Berry C. The Chief Scientist Office Cardiovascular and Pulmonary Imaging in SARS Coronavirus Disease-19 (CISCO-19) study. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116(14): 2185–2196. DOI: 10.1093/cvr/cvaa209
56. Chaudhary R., Kreutz R.P., Bliden K.P., Tantry U.S., Gurbel P.A. Personalizing antithrombotic therapy in COVID-19: role of thromboelastography and thromboelastometry. *Thromb. Haemost.* 2020; 120(11): 1594–1596. DOI: 10.1055/s-0040-1714217
57. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020; 135(23): 2033–2040. DOI: 10.1182/blood.2020006000
58. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.H., Zhang H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R.D., Burns A.J., Dela Cruz C.S., Dumont A., Halene S., Hwa J., Koff J., Menninger H., Neparidze N., Price C., Siner J.M., Tormey C., Rinder H.M., Chun H.J., Lee A.I. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(8): e575–e582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
59. Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A., Mastellos D.C., Metallidis S., Rafailidis P., Ntinopoulou M., Sertaridou E., Tsironidou V., Tsigalou C., Tektonidou M., Konstantinidis T., Papagoras C., Mitroulis I., Germanidis G., Lambris J.D., Ritis K. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(11): 6151–6157. DOI: 10.1172/JCI141374
60. Hottz E.D., Azevedo-Quintanilha I.G., Palhinha L., Teixeira L., Barreto E.A., Pão C.R.R., Righy C., Franco S., Souza T.M.L., Kurtz P., Bozza F.A., Bozza P.T. Platelet activation and platelet-monocyte aggregates formation trigger tissue factor expression in severe COVID-19 patients. *Blood.* 2020; 136(11): 1330–1341. DOI: 10.1182/blood.2020007252
61. Middleton E.A., He X.Y., Denorme F., Campbell R.A., Ng D., Salvatore S.P., Mostyka M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A.C., Loda M., Cody M.J., Manne B.K., Portier I., Harris E.S., Petrey A.C., Beswick E.J., Caulin A.F., Iovino A., Abegglen L.M., Weyrich A.S., Rondina M.T., Egeblad M., Schiffman J.D., Yost C.C. Neutrophil extracellular traps (NETs) contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood.* 2020; 136(10): 1169–1179. DOI: 10.1182/blood.2020007008
62. Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A., Jimenez D., Burton J.R., Der Nigoghossian C., Chuich T., Nouri S.N., Dreyfus I., Driggin E., Sethi S., Sehgal K., Chatterjee S., Agno W., Madjid M., Guo Y., Tang L.V., Hu Y., Bertolotti L., Giri J., Cushman M., Quéré I., Dimakakos E.P., Gibson C.M., Lippi G., Favaloro E.J., Fareed J., Tafur A.J., Francese D.P., Batra J., Falanga A., Clerkin K.J., Uriel N., Kirtane A., McLintock C., Hunt B.J., Spyropoulos A.C., Barnes G.D., Eikelboom J.W., Weinberg I., Schulman S., Carrier M., Piazza G., Beckman J.A., Leon M.B., Stone G.W., Rosenkranz S., Goldhaber S.Z., Parikh S.A., Monreal M., Krumholz H.M., Konstantinides S.V., Weitz J.I., Lip G.Y.H.; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research. *Thromb. Haemost.* 2020; 120(7): 1004–1024. DOI: 10.1055/s-0040-1713152
63. Nougier C., Benoit R., Simon M., Desmurs-Clavel H., Marcotte G., Argaud L., David J.S., Bonnet A., Negrer C., Dargaud Y. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(9): 2215–2219. DOI: 10.1111/jth.15016
64. Thachil J. Hypoxia — an overlooked trigger for thrombosis in COVID-19 and other critically ill patients. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(11): 3109–3110. DOI: 10.1111/jth.15029
65. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., James J.A. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16(10): 581–589. DOI: 10.1038/s41584-020-0474-5
66. Talasaz A.H., Sadeghipour P., Kakavand H., Aghakouchakzadeh M., Kordzadeh-Kermani E., Van Tassel B.W., Gheymati A., Ariannejad H., Hosseini S.H., Jamalkhani S., Sholzberg M., Monreal M., Jimenez D., Piazza G., Parikh S.A., Kirtane A.J., Eikelboom J.W., Connors J.M., Hunt B.J., Konstan-

- tinides S.V., Cushman M., Weitz J.I., Stone G.W., Krumholz H.M., Lip G.Y.H., Goldhaber S.Z., Bickdeli B. Recent Randomized Trials of Antithrombotic Therapy for Patients With COVID-19: JACC State-of-the-Art Review *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77(15): 1903–1921. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.035
67. Bickdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., Nigoghossian C., Ageno W., Madjid M., Guo Y., Tang L.V., Hu Y., Giri J., Cushman M., Quéré I., Dimakakos E.P., Gibson C.M., Lippi G., Favaloro E.J., Fareed J., Caprini J.A., Tafur A.J., Burton J.R., Francese D.P., Wang E.Y., Falanga A., McLintock C., Hunt B.J., Spyropoulos A.C., Barnes G.D., Eikelboom J.W., Weinberg I., Schulman S., Carrier M., Piazza G., Beckman J.A., Steg P.G., Stone G.W., Rosenkranz S., Goldhaber S.Z., Parikh S.A., Monreal M., Krumholz H.M., Konstantinides S.V., Weitz J.I., Lip G.Y.H.; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75(23): 2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
 68. Moores L.K., Tritschler T., Brosnahan S., Carrier M., Collen J.F., Doerschug K., Holley A.B., Jimenez D., Le Gal G., Rali P., Wells P. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest.* 2020; 158(3): 1143–1163. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.559
 69. Ilyakhto Y.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Tarlovskaya E.I., Konradi A.O., Panchenko E.P., Yavelov I.S., Tereshchenko S.N., Ardashev A.V., Arutyunov A.G., Grigorieva N.Yu., Dzhususbekova G.A., Drapkina O.M., Koziova N.A., Komarov A.L., Kropacheva E.S., Malchikova S.V., Mitkovskaya N.P., Orlova Ya.A., Petrova M.M., Rebrov A.P., Sisakian H., Skibitsky V.V., Sugraliyev A.B., Fomin I.V., Chesnikova A.I., Shaposhnikov I.I., Zhelyakov E.G., Kanorski S.G., Kolotsey L.V., Snezhitskiy V.A. Use of statins, anticoagulants, anti-aggregants and antiarrhythmic drugs in patients with COVID-19. The Agreed Experts' Position of Russian Society of Cardiology, Eurasian Association of Therapists, National Society on Atherothrombosis, Societies of Experts in Urgent Cardiology, Eurasian Arrhythmology Association. *Kardiologiya.* 2020; 60(6): 4–14 (In Russ.). DOI: /10.18087/cardio.2020.6.n1180
 70. Jabri A., Kalra A., Kumar A., Alameh A., Adroja S., Bashir H., Nowacki A.S., Shah R., Khuber S., Kanaa'N. A., Hedrick D.P., Sleik K.M., Mehta N., Chung M.K., Khot U.N., Kapadia S.R., Puri R., Reed G.W. Incidence of stress cardiomyopathy during the coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA Netw. Open* 2020; 3(7): e2014780. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.14780
 71. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arndt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vehreschild M., Nagel E. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11): 1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
 72. Rajpal S., Tong M.S., Borchers J., Zareba K.M., Obarski T.P., Simonetti O.P., Daniels C.J. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol.* 2020; 6(1): 116–118. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4916
 73. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K., Scherschel K., Kirchhof P., Escher F., Schultheiss H.P., Blankenberg S., Püschel K., Westermann D. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11): 1281–1285. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551
 74. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T.Jr., Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020; 17(9): 1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
 75. Wu Q., Zhou L., Sun X., Yan Z., Hu C., Wu J., Xu L., Li X., Liu H., Yin P., Li K., Zhao J., Li Y., Wang X., Li Y., Zhang Q., Xu G., Chen H. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z
 76. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020; 142(1): 68–78. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
 77. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Vasil'eva L.V., Batrakova E.P., Lobova N.V., Bykova E.E., Khachurova M.M. Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021; 17(2): 256–262 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2021-04-08
 78. Desai A.D., Boursiquot B.C., Melki L., Wan E.Y. Management of arrhythmias associated with COVID-19. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020; 23(1): 2. DOI: 10.1007/s11886-020-01434-7
 79. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B., Cooper L.T. Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation.* 2020; 141(23): 1903–1914. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349
 80. Lopes R.D., Macedo A.V.S., de Barros E., Silva P.G.M., Moll-Bernardes R.J., Dos Santos T.M., Mazza L., Feldman A., D'Andréa Saba Arruda G., de Albuquerque D.C., Camiletti A.S., de Sousa A.S., de Paula T.C., Giusti K.G.D., Domiciano R.A.M., Noya-Rabelo M.M., Hamilton A.M., Loures V.A., Dionísio R.M., Furquim T.A.B., De Luca F.A., Dos Santos Sousa Í.B., Bandeira B.S., Zukowski C.N., de

- Oliveira R.G.G., Ribeiro N.B., de Moraes J.L., Petritz J.L.F., Pimentel A.M., Miranda J.S., de Jesus Abufaiad B.E., Gibson C.M., Granger C.B., Alexander J.H., de Souza O.F.; BRACE CORONA Investigators. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2021; 325(3): 254–264. DOI: 10.1001/jama.2020.25864
81. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(17): 1653–1659. DOI: 10.1056/NEJMsr2005760
 82. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M., Madhur M.S., Tomaszewski M., Maffia P., D'Acquisto F., Nicklin S.A., Marian A.J., Nosalski R., Murray E.C., Guzik B., Berry C., Touyz R.M., Kreutz R., Wang D.W., Bhella D., Sgalliocco O., Crea F., Thomson E.C., McInnes I.B. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116(10): 1666–1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106
 83. Kociol R.D., Cooper L.T., Fang J.C., Moslehi J.J., Pang P.S., Sabe M.A., Shah R.V., Sims D.B., Thiene G., Vardeny O.; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020; 141(6): e69–e92. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000745
 84. Nordvig A.S., Fong K.T., Willey J.Z., Thakur K.T., Boehme A.K., Vargas W.S., Smith C.J., Elkind M.S.V. Potential neurological manifestations of COVID-19. *Neurol. Clin. Pract.* 2021; 11(2): e135–e146. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000897
 85. Belvis R. Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature. *Headache.* 2020; 60(7): 1422–1426. DOI: 10.1111/head.13841
 86. Bolay H., Gül A., Baykan B. COVID-19 is a real headache! *Headache.* 2020; 60(7): 1415–1421. DOI: 10.1111/head.13856
 87. Ritchie K., Chan D., Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun.* 2020; 2(2): fcaa069. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa069
 88. Postolache T.T., Benros M.E., Brenner L.A. Targetable biological mechanisms implicated in emergent psychiatric conditions associated with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Psychiatry.* 2020 Jul 31. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2795. Online ahead of print.
 89. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C., Poletti S., Vai B., Bollettini I., Melloni E.M.T., Furlan R., Ciceri F., Rovere-Querini P.; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav. Immun.* 2020; 89: 594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
 90. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., Fusar-Poli P., Zandi M.S., Lewis G., David A.S. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7(7): 611–627. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
 91. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8(2): 130–140. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
 92. Trejo-Gabriel-Galán J.M. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurologia.* 2020; 35(5): 318–322. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.04.015
 93. Parada S.C., Gao V., Gewirtz A.N., Parikh N.S., Merkler A.E., Lantos J., White H., Leifer D., Navi B.B., Segal A.Z. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with COVID-19. *J. Neurol. Sci.* 2020; 416: 117019. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117019
 94. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A., Kneen R., Defres S., Sejvar J., Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9): 767–783. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
 95. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2020; 12(1): 69. DOI: 10.1186/s13195-020-00640-3
 96. Desforges M., Le Coupanec A., Stodola J.K., Meessen-Pinard M., Talbot P.J. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 2014; 194: 145–158. DOI: 10.1016/j.virusres.2014.09.011
 97. Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A., Constantinopoulos E., Guo Y., Lucchinetti C.F. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020; 140(1): 1–6. DOI: 10.1007/s00401-020-02166-2
 98. Bortolato B., Carvalho A.F., Soczynska J.K., Perini G.I., McIntyre R.S. The involvement of TNF- α in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: an opportunity for domain specific treatments. *Curr. Neuropharmacol.* 2015; 13(5): 558–576. DOI: 10.2174/1570159x13666150630171433
 99. Aiello A., Farzaneh F., Candore G., Caruso C., Davinelli S., Gambino C.M., Ligotti M.E., Zareian N., Accardi G. Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2247. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02247
 100. Perrin R., Riste L., Hann M., Walther A., Mukherjee A., Heald A. Into the looking glass: post-viral syn-

- drome post COVID-19. *Med. Hypotheses*. 2020; 144: 110055. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110055
101. Morbini P., Benazzo M., Verga L., Pagella F.G., Mojoli F., Bruno R., Marena C. Ultrastructural evidence of direct viral damage to the olfactory complex in patients testing positive for SARS-CoV-2. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020; 146(10): 972–973. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.2366
 102. Ameres M., Brandstetter S., Toncheva A.A., Kabesch M., Leppert D., Kuhle J., Wellmann S. Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. *J. Neurol.* 2020; 267(12): 3476–3478. DOI: 10.1007/s00415-020-10050-y
 103. Kaseda E.T., Levine A.J. Post-traumatic stress disorder: a differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin. Neuropsychol.* 2020; 34(7–8): 1498–1514. DOI: 10.1080/13854046.2020.1811894
 104. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., Lim P.B. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies *Clin Med (Lond)*. 2021; 21(1): e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
 105. Sakusic A., Rabinstein A.A. Cognitive outcomes after critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care* 2018; 24(5): 410–414. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000527
 106. Do T.P., Remmers A., Schytz H.W., Schankin C., Nelson S.E., Obermann M., Hansen J.M., Sinclair A.J., Gantenbein A.R., Schoonman G.G. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. *Neurology* 2019; 92(3): 134–144. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006697
 107. Robbins-Juarez S.Y., Qian L., King K.L., Stevens J.S., Husain S.A., Radhakrishnan J., Mohan S. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int. Rep.* 2020; 5(8): 1149–1160. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.06.013
 108. Wilbers T.J., Koning M.V. Renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19: a retrospective study investigating mortality, renal recovery and filter lifetime. *J. Crit. Care*. 2020; 60: 103–105. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.07.025
 109. Stevens J.S., King K.L., Robbins-Juarez S.Y., Khairallah P., Toma K., Alvarado Verduzco H., Daniel E., Douglas D., Moses A.A., Peleg Y., Starakiewicz P., Li M.T., Kim D.W., Yu K., Qian L., Shah V.H., O'Donnell M.R., Cummings M.J., Zucker J., Natarajan K., Perotte A., Tsapepas D., Krzysztof K., Dube G., Siddall E., Shirazian S., Nickolas T.L., Rao M.K., Barasch J.M., Valeri A.M., Radhakrishnan J., Gharavi A.G., Husain S.A., Mohan S. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PLoS ONE* 2020; 15(12): e0244131. DOI: 10.1371/journal.pone.0244131
 110. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98(1): 219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003
 111. Kudose S., Batal I., Santoriello D., Xu K., Barasch J., Peleg Y., Canetta P., Ratner L.E., Marasa M., Gharavi A.G., Stokes M.B., Markowitz G.S., D'Agati V.D. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31(9): 1959–1968. DOI: 10.1681/ASN.2020060802
 112. Santoriello D., Khairallah P., Bomback A.S., Xu K., Kudose S., Batal I., Barasch J., Radhakrishnan J., D'Agati V., Markowitz G. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31(9): 2158–2167. DOI: 10.1681/ASN.2020050744
 113. Peleg Y., Kudose S., D'Agati V., Siddall E., Ahmad S., Nickolas T., Kisselev S., Gharavi A., Canetta P. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 Infection. *Kidney Int. Rep.* 2020; 5(6): 940–945. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.04.017
 114. Jhaveri K.D., Meir L.R., Flores Chang B.S., Parikh R., Wanchoo R., Barilla-LaBarca M.L., Bijol V., Hajizadeh N. Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 98(2): 509–512. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.025
 115. Suwanwongse K., Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: causality or coincidence? A report of three cases. *J. Med. Virol.* 2021; 93(2): 1150–1153. DOI: 10.1002/jmv.26339
 116. Rubino F., Amiel S.A., Zimmet P., Alberti G., Bornstein S., Eckel R.H., Mingrone G., Boehm B., Cooper M.E., Chai Z., Del Prato S., Ji L., Hopkins D., Herman W.H., Khunti K., Mbanya J.C., Renard E. et al. New-onset diabetes in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(8): 789–790. DOI: 10.1056/NEJMc2018688
 117. Ruggeri R.M., Campenni A., Siracusa M., Frazzetto G., Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-CoV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens)*. 2021; 20(1): 219–221. DOI: 10.1007/s42000-020-00230-w
 118. Tee L.Y., Hajanto S., Rosario B.H. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med. J.* 2020 Jul 16. DOI: 10.11622/smedj.2020106. Online ahead of print.
 119. Mateu-Salat M., Urgell E., Chico A. SARS-CoV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J. Endocrinol. Invest.* 2020; 43(10): 1527–1528. DOI: 10.1007/s40618-020-01366-7
 120. Gentile S., Strollo F., Mambro A., Ceriallo A. COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: are there possible cause and effect relationships among them? *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22(12): 2507–2508. DOI: 10.1111/dom.14170
 121. Müller J.A., Groß R., Conzelmann C., Krüger J., Merle U., Steinhart J., Weil T., Koepke L., Bozzo C.P.,

- Read C., Fois G., Eiseler T., Gehrmann J., van Vuuren J., Wessbecher I.M., Frick M., Costa I.G., Breunig M., Grüner B., Peters L., Schuster M., Liebau S., Seufferlein T., Stenger S., Stenzinger A., MacDonald P.E., Kirchhoff F., Sparrer K.M.J., Walther P., Lickert H., Barth T.F.E., Wagner M., Münch J., Heller S., Kleger A. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas *Nat Metab.* 2021; 3(2): 149–165. DOI: 10.1038/s42255-021-00347-1
122. Tang X., Uhl S., Zhang T., Xue D., Li B., Vandana J.J., Acklin J.A., Bonnycastle L.L., Narisu N., Erdos M.R., Bram Y., Chandar V., Chong A.C.N., Lacko L.A., Min Z., Lim J.K., Borczuk A.C., Xiang J., Naji A., Collins F.S., Evans T., Liu C., tenOever B.R., Schwartz R.E., Chen S. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation *Cell Metab.* 2021 May 19: S1550-4131(21)00232-1. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.05.015. Online ahead of print.
123. Salvio G., Gianfelice C., Firmani F., Lunetti S., Balerchia G., Giacchetti G. Bone metabolism in SARS-CoV-2 disease: possible osteoimmunology and gender implications. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2020 Sep 1; 1–7. DOI: 10.1007/s12018-020-09274-3. Online ahead of print.
124. DiMeglio L.A., Evans-Molina C., Oram R.A. Type 1 diabetes. *Lancet* 2018; 391: 2449–2462. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5
125. Wu Y., Guo C., Tang L., Hong Z., Zhou J., Dong X., Yin H., Xiao Q., Tang Y., Qu X., Kuang L., Fang X., Mishra N., Lu J., Shan H., Jiang G., Huang X. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5(5): 434–435. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2
126. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H., Wan Y., Chung A.C.K., Cheung C.P., Chen N., Lai C.K.C., Chen Z., Tso E.Y.K., Fung K.S.C., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D.S.C., Chan F.K.L., Chan P.K.S., Ng S.C. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159(3): 944–955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
127. Bradley K.C., Finsterbusch K., Schnepf D., Crota S., Llorian M., Davidson S., Fuchs S.Y., Staeheli P., Wack A. Microbiota-driven tonic interferon signals in lung stromal cells protect from influenza virus infection. *Cell Rep.* 2019; 28(1): 245–256.e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.05.105
128. Freeman E.E., McMahon D.E., Lipoff J.B., Rosenbach M., Kovarik C., Desai S.R., Harp J., Takeshita J., French L.E., Lim H.W., Thiers B.H., Hruza G.J., Fox L.P. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 83(4): 1118–1129. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.06.1016
129. Mirza F.N., Malik A.A., Omer S.B., Sethi A. Dermatologic manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review. *Int. J. Dermatol.* 2021; 60(4): 418–450. DOI: 10.1111/ijd.15168
130. Genovese G., Moltrasio C., Berti E., Marzano A.V. Skin manifestations associated with COVID-19: current knowledge and future perspectives. *Dermatology.* 2021; 237(1): 1–12. DOI: 10.1159/000512932
131. Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М., Белевский А.С., Герасименко М. Ю., Глезер М.Г., Гордеев М.Н., Драпкина О.М., Иванова Г.Е., Иоселиани Д.Г., Карамнова Н.С., Космачева Е.Д., Кулешов А.В., Кукшина А.А., Лядов К.В., Лямина Н.П., Макарова М.Р., Мещерякова Н.Н., Никитюк Д.Б., Пасечник И.Н., Персиянова-Дуброва А.Л., Погонченкова И.В., Свет А.В., Стародубова А.В., Тутьельян В.А. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. Консенсус экспертов Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР), Российского кардиологического общества (РКО), Российского респираторного общества (РРО), Союза реабилитологов России (СРР), Российского союза нутрициологов, диетологов и специалистов пищевой индустрии (РОСНДП). *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(5): 4487. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4487

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1510-9204>

Контактная информация: e-mail: kanorskysg@mail.ru; тел.: +7 (918) 355-82-81;

ул. Пушкина, д. 4, корп. Б, кв. 30, г. Краснодар, 350063, Россия

Sergey G. Kanorskii — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Chair of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-1510-9204>

Contact information: e-mail: kanorskysg@mail.ru; tel.: +7 (918) 355-82-81;

Pushkina str., 4, corp. B, apt. 30, Krasnodar, 350063, Russia

ВАКУУМНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАН РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

В.В. Федюшкин^{1,3,*}, А.Г. Барышев^{2,3}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Динская центральная районная больница»
Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. Кирпичная, станция Динская, д. 55а, Краснодарский край, 353204, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1
имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время наблюдается прогрессивный рост частоты техногенных катастроф и аварий, приводящих к травматизму населения. Травмы и многие другие повреждения, в том числе и гнойно-некротические заболевания, нередко приводят к образованию обширных раневых дефектов, для закрытия которых с целью восстановления целостности кожных покровов требуются дополнительные хирургические вмешательства.

Цель обзора — сравнение данных исследований врачей различных направлений хирургии и травматологии относительно опыта использования метода вакуумной терапии в лечении ран различной локализации и этиологии.

Методы. В обзор включены данные релевантных статей, описывающих опыт использования метода вакуумной терапии в лечении ран различной локализации и этиологии, опубликованных за период 2014–2020 гг. и представленных в базах данных PubMed, ScienceDirect, eLibrary. Были использованы следующие методы исследования: интернет-анализ, контент-анализ, исторический, описательно-аналитический.

Результаты. В настоящее время лечение пациентов с ранами различной этиологии и локализации с помощью метода вакуумной терапии является стандартом и действует в комплексе с адекватными хирургическими обработками, антибактериальной терапией и ранними реабилитационными мероприятиями.

Заключение. Учитывая многочисленные литературные источники, публикации коллег, руководства по вакуумной терапии (VAC®-therapy Guidelines), можно сделать вывод о перспективности и эффективности использования вакуумной терапии в комплексном лечении ран различной этиологии. Однако требуется дальнейшее изучение механизмов действия данного метода, а также расширение показаний для его применения.

Ключевые слова: вакуумная терапия ран, лечение ран, обширные раневые дефекты, обзор литературы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Федюшкин В.В., Барышев А.Г. Вакуумная терапия в лечении ран различной этиологии: систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(6): 117–132. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-117-132>

Поступила 04.07.2021

Принята после доработки 28.10.2021

Опубликована 28.12.2021

VACUUM-ASSISTED HEALING OF VARIOUS-AETIOLOGY WOUNDS: A SYSTEMATIC REVIEW

Vladimir V. Fedyushkin^{*1,3}, Aleksandr G. Barishev^{2,3}

¹ Dinskaya Central District Hospital

Kirpichnaya str., 55a, Dinskaya stanitsa, Krasnodar Krai, 353204, Russia

² Territorial Clinical Hospital No. 1 Research Institute named after Prof. S.V. Ochapovsky

Pervogo Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia

³ Kuban State Medical University

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. The ever-growing rate of man-made accidents and disasters entails high traumatism. Traumas and other injuries, including purulent necrotic lesions, often lead to extensive wound defects requiring special surgeries for closure and to restore skin integrity.

Objectives. A comparative inter-specialty review in trauma surgery on the vacuum therapy application in healing wounds of different locality and aetiology.

Methods. The review includes relevant cases of use experience in vacuum-assisted healing of various locality and aetiology wounds, indexed in the PubMed, ScienceDirect and eLibrary databases for years 2014–2020. The following research techniques were employed: online, content, historical and descriptive analyses with a focus on specific issues in aetiology, pathogenesis and vacuum-assisted healing of various-locality wounds.

Results. Vacuum-assisted healing of various locality and aetiology wounds is a current standard acting in complex with adequate surgical treatment, antibiotic therapy and early rehabilitation measures.

Conclusion. Manifold literature sources, colleagues' publications and guidelines for vacuum-assisted closure (VAC®-therapy Guidelines) substantiate the effect and promise of the vacuum-based approach in complex treatment of various-aetiology wounds. Further studies into the mechanisms of action and the elaboration of indications list are warranted for this method.

Keywords: vacuum-assisted closure, wound healing, extensive wound defects, literature review.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Fedyushkin V.V., Barishev A.G. Vacuum-assisted healing of various-aetiology wounds: A systematic review. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(6): 117–132. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-117-132>

Submitted 04.07.2021

Revised 28.10.2021

Published 28.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается прогрессивный рост частоты техногенных катастроф и аварий, приводящих к травматизму населения. Травмы и многие другие повреждения, в том числе и гнойно-некротические заболевания, нередко приводят к образованию обширных раневых дефектов, для закрытия которых требуются дополнительные хирургические вмешательства [1–3]. В случае когда проведение хирургических обработок у пациентов с обширными раневыми дефектами проводятся несвоевременно или неправильно, отмечается высокое количество осложнений, до 50–70% [3]. В результате некорректного замещения раневых дефектов у 15–57% пациентов развиваются грубые рубцовые деформации и контрактуры, что зачастую приводит к инвалидизации или неудовлетворительным косметическим результатам лечения [4].

В современных условиях роста агрессивности нозокомиальной флоры в стационарах хирургическая инфекция характеризуется тяжелым течением и зачастую не поддается стандартному лечению, что, как следствие, приводит к увеличению частоты развития осложненных форм гнойно-воспалительных заболеваний [5–8]. Помимо обширного раневого дефекта у таких пациентов нередко отмечается изменение иммунологической резистентности, микробная и медикаментозная аллергия, фиброзные и инфильтративные изменения в краях и дне раны, усугубляющие течение заболевания и повышающие риск негативного исхода лечения пациентов [9].

По данным статистического отчета Министерства здравоохранения Краснодарского края, в 2017 году в крае зарегистрировано 61 778 больных с гнойными заболеваниями, что составляет около 1,3% от взрослого населения края. У 6372 (10,3%) пациентов образовались обширные раневые дефекты различных локализаций. Им выполнено 8369 хирургических вмешательств, а общая стоимость лечения составила 232,6 млн рублей. За этот же период в крае были пролечены 1699 пострадавших с травмами, повреждения у которых сопровождалась формированием обширных раневых дефектов. Им было выполнено 1488 операций. Затраты на лечение составили 23,5 млн рублей¹.

Выбор варианта кожно-пластической операции для закрытия обширного раневого дефекта

обусловлен причиной возникновения, размером раны, ее локализацией, возрастом пациента, а также наличием сопутствующей патологии [10–14]. В то же время четких стандартизированных рекомендаций по тактике лечения данных пациентов и выбору метода закрытия раневых дефектов не существует [15]. Оптимальным способом закрытия обширных ран после купирования инфекции является наложение вторичного шва на кожу, при формировании которого нередко приходится использовать различные методы дерматотензии [16]. При невозможности сведения краев раны методом выбора окончательного закрытия является аутодермопластика, также широко применяются различные виды лоскутов [17].

Применение метода вакуумной терапии исходит из глубокой древности. Аборигены из Австралии изгоняли «злой дух болезней» с помощью полого рога буйвола (прообраз медицинских банок). В Древнем Китае с помощью банок лечили болезни суставов, колики, пневмонии и др.

Позже, в XIX веке, Ж. Жюно разработал новый метод лечения ран конечностей с помощью измененного атмосферного давления, который немногим позже выдающийся русский хирург Н.И. Пирогов обосновал теоретически, назвав его «наружная вакуумная аспирация». Упоминания об использовании метода отрицательного давления в лечении ран прослеживаются и в работах хирурга Теодора Бильбота. Он отметил, что данный метод способствует активно-принудительной миграции лейкоцитов в зону воспаления. А вот в XX веке интерес к вакуумной терапии значительно возрос. В 1950-е годы в СССР метод стал внедряться в хирургическую практику. Так, например, клиническая камера В.А. Кравченко позволяла использовать режимы компрессии и декомпрессии попеременно для лечения ран и других заболеваний конечностей. Ю.А. Давыдов и А.Б. Ларичев издали монографию «Вакуум-терапия ран и раневой процесс» в 1999 г. В данной работе ученые обобщили многолетний опыт использования отрицательного давления в лечении ран, доказав высокую его эффективность [18]. Современное теоретическое обоснование и подход к лечению методом «терапии ран отрицательным давлением» принадлежит американским ученым М. Морыквасу и Л. Аргенте.

Первой в разработке оборудования для вакуумной терапии была американская компания KCI. В дальнейшем на мировом рынке медицинского оборудования появились аппараты

¹ Администрация Краснодарского края, Министерство здравоохранения Краснодарского края. *О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения Краснодарского края по итогам 2017 года: государственный доклад*. Краснодар: ГБУЗ МИАЦ; 2018. 171 с.

для лечения ран. В настоящее время вакуумные повязки состоят из гидрофильной поролоновой губки (чаще всего используют размер пор от 400 до 2000 микрометров), неспадающейся дренажной трубки, инцизионной пленки для герметизации и источника вакуума. Специальная вакуумная аппаратура имеет внешнее устройство, поддерживающее широкий диапазон и способное обеспечить режим как постоянного, так и переменного вакуумного воздействия на раны. В литературе упоминается использование уровня отрицательного давления от 50 до 200 мм рт. ст., что зависит от возраста пациента, места раневого дефекта, сопутствующей патологии и др. Оптимальным считается уровень отрицательного давления в ране –125 мм рт. ст. Часто вакуумную терапию ран сочетают с дренажно-промывной (Vacuum Instillation Therapy), когда к описанной выше VAC-системе подводится приточный дренаж, по которому непрерывно подается антисептический раствор [19, 20].

В литературе указывается множество положительных эффектов вакуумной терапии на рану: активное удаление избыточного раневого отделяемого, сохранение влажной раневой среды в ране, ускорение бактериальной деконтаминации раны, усиление местного кровообращения, снижение интерстициального отека тканей в ране, снижение межклеточного давления, усиление местного лимфообращения и трансапиллярного транспорта, уменьшение площади раны. Деформация тканевого ложа, раневая гипоксия [21–25]. Все эти эффекты приводят к ускорению заживления раны, а также минимизируют осложнения.

В 2008 г. Всемирной организацией по изучению заживления ран совместно с Международной группой экспертов были определены и опубликованы рекомендации по применению VAC-терапии [26].

Цель обзора — сравнение данных исследований врачей различных направлений хирургии и травматологии относительно опыта использования метода вакуумной терапии в лечении ран различной локализации и этиологии.

МЕТОДЫ

Критерии приемлемости

Выполнен обзор публикаций по теме «Вакуумная терапия в лечении ран различной локализации и этиологии».

Критерии включения

Оригинальные полнотекстовые статьи, систематические обзоры, множественные клинические случаи, опубликованные с января 2014 года

по июнь 2021 года, посвященные использованию вакуумной терапии в лечении ран различной этиологии и локализации; использованию метода в лечении осложнений травматологических операций, в том числе и эндопротезирования крупных суставов; работы, отражающие опыт применения вакуумной терапии в лечении пациентов вертебологического профиля; опыт и результаты использования метода в лечении ран и гнойно-некротических заболеваний у детей; применению эндовакуумной терапии в лечении повреждений пищевода и несостоятельности анастомозов на различных уровнях желудочно-кишечного тракта.

Критерии не включения

Рукописи, посвященные применению вакуумной терапии ран не у человека; работы, опубликованные до 2014 года; содержащие мало-доказательные данные; отдельные клинические случаи.

Источники информации

Проанализированы статьи, представленные в базах данных PubMed, ScienceDirect, eLibrary в электронной форме.

Поиск

Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам для русскоязычных источников: «вакуумная терапия ран», «обширные раневые дефекты», «хирургическое лечение ран», «гнойно-некротические заболевания», «раневая инфекция», «лечение перитонита вакуумом», «эндоскопическое вакуумное дренирование», «вакуум-терапия ран у детей», «вакуум-терапия осложнений в хирургии и травматологии», «эндоскопическое вакуумное дренирование». Для англоязычных: «negative pressure therapy», «negative pressure wound therapy», «traction-assisted dermatogenesis», «peritonitis», «sternal wound infection», «vacuum-assisted therapy in vascular surgery patients», «vacuum instillation therapy», «endoscopic vacuum therapy». Текстовые запросы использовались отдельно или в комбинации. Источники на русском и английском языках были обработаны без использования специализированных программных средств, полнотекстовые источники, отобранные в ходе анализа рефератов, легли в основу текущего обзора.

Получение и анализ данных

Данные, полученные из каждого исследования, включали: вид и способ использования вакуумной терапии ран, размер выборки, год публикации, клинические результаты, место применения вакуумной терапии, техника использования метода.

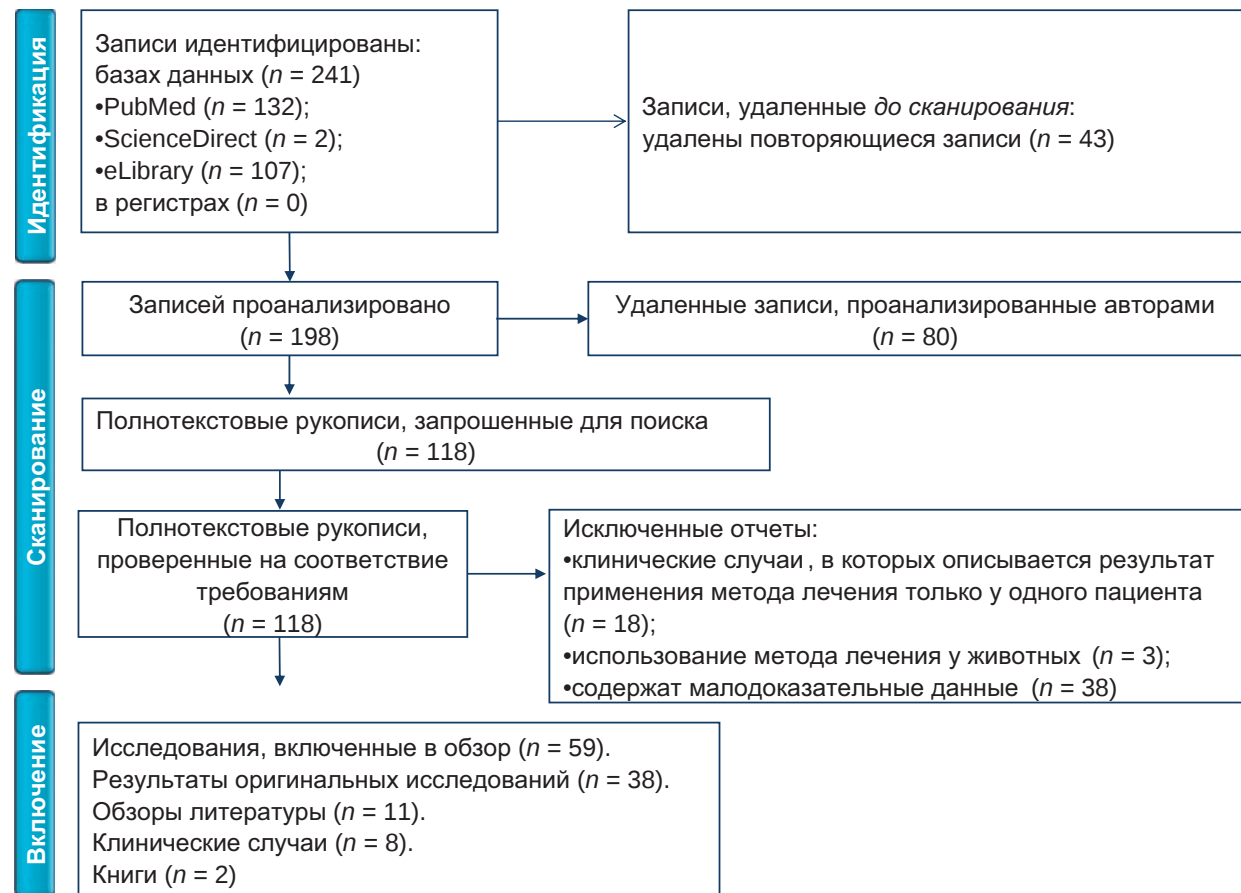


Рис. 1. Блок-схема отбора литературных источников.
Fig. 1. Literature selection workflow.

В настоящем систематическом обзоре сводная статистика не использовалась. Качество исследований и неоднородность материалов препятствовали выполнению их статистической обработки. Объединение данных также оказалось невозможным. Из-за качества данных метаанализ не проводился.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор и характеристика исследований

В результате поиска литературы изучена 241 статья, 43 дубликата было удалено. После анализа названий и рефератов 80 статей были удалены из-за несоответствия. Из оставшихся 118 статей 59 были исключены по причине отсутствия собственных данных и несоответствия критериям включения. Таким образом, в итоговый анализ было включено 59 статей: 38 оригинальных исследований, 11 литературных обзоров, 8 клинических случаев. Схема процесса поиска и отбора статей представлена на рисунке 1.

Результаты отдельных исследований

В настоящее время используется множество методов как общего, так и местного воздействия

на рану с целью абортации первой фазы раневого процесса и запуска второй — репаративной фазы. Основные методы местного воздействия: механическое (хирургические обработки), физическое (ультрафиолетовое облучение, ультразвуковое воздействие, низкоинтенсивное лазерное излучение, гипербарическая оксигенация, отрицательное давление, микрохирургические технологии и др.), химическое (различные виды антисептиков, ферменты), биологическое (клеточные технологии, личинки мух) и др. [27, 28].

Особо широко в лечении ран различной локализации и этиологии с внедрением нового профессионального оборудования используется метод вакуумной терапии, ставший медицинским стандартом [29].

Использование вакуумной терапии в лечении перитонита

В совместном исследовании Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в Санкт-Петербург отмечено, что применение VAC-терапии при лечении вторичного перитонита снизило летальность

с 59 до 14%, частоту осложнений в виде образования свищей с 7 до 2,6%. При интраабдоминальной гипертензии использование метода позволяет обеспечить заживление ран живота первичным натяжением в 78% случаев по сравнению с 12,5%, достигаемыми при использовании классических методов лечения. Уменьшились и сроки госпитализации с 42 до 30 суток [30–34]. Из этого следует, что использование VAC-терапии в лечении вторичного перитонита позволяет уменьшить число повторных санационных релапаротомий, сократить сроки закрытия лапаротомной раны, снизить риски возникновения послеоперационных осложнений [35–37]. Д. В. Черданцев и соавт. (цитируется по О. А. Чипура и соавт. (2020)) публикуют свой опыт использования вакуум-инстилляционной лапаростомии. В исследование вошли 47 больных с распространенным гнойным перитонитом, которых разделили на 2 группы: 1) 23 пациента, у которых была наложена стандартная вакуум-ассистированная лапаростома с применением аппарата VivanoTec® S042 (Hartmann, Германия) в режиме постоянного вакуумирования с отрицательным давлением 120 мм рт. ст.; 2) 24 больных, у которых в периоперационном периоде использовалась вакуум-инстилляционная лапаростомия. Были сделаны выводы, что достоверных данных о снижении летальности при использовании вакуум-инстилляционной лапаростомии по сравнению с вакуум-ассистированной лапаростомой не получено [38].

В настоящее время для использования вакуумной терапии перитонита детально разработаны показания, так же как и к проведению этапных санаций, длительности проведения VAC-терапии, учитывая индекс брюшной полости. При прове-

дении VAC-терапии в брюшной полости используется специальная дренажная пленка, которой покрывают органы брюшной полости, включая петли кишечника, тем самым защищая их от прямого воздействия вакуума. Наполнитель раны — поролоновая губка, инцизионной пленкой отграничивают рану от окружающей среды и создают герметичность (рис. 2). Величина отрицательного давления, используемого при лечении перитонита, зависит от возраста, объема поражения, сопутствующей патологии и др. В литературе упоминается использование отрицательного давления в диапазоне 90–125 мм рт. ст. [39].

Использование вакуумной терапии у пациентов травматологического профиля

Также имеется множество упоминаний использования метода вакуумной терапии в лечении ран и инфекционных осложнений после ортопедо-травматологических операций [40, 41]. В рандомизированном исследовании J. Achten et al. (2015), включающем данные 460 пациентов с открытыми переломами костей нижних конечностей, отмечено, что использование вакуумной терапии в комплексе с хирургическим лечением статистически значимо сокращает сроки заживления ран и, как следствие, длительность госпитализации [42]. В отдельных исследованиях упоминается использование вакуумной терапии у больных с перипротезной инфекцией после эндопротезирования тазобедренного сустава. Отмечено уничтожение микробной обсемененности эндопротеза и раны [43–45]. B. Lehner et al. (2011) (цитируется по Y. F. Diehm et al. (2020)) публикуют анализ 32 инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного и коленного сустава, причем у всех пациентов



Рис. 2. Вакуумная повязка при перитоните.
Fig. 2. Vacuum-assisted dressing in peritonitis.

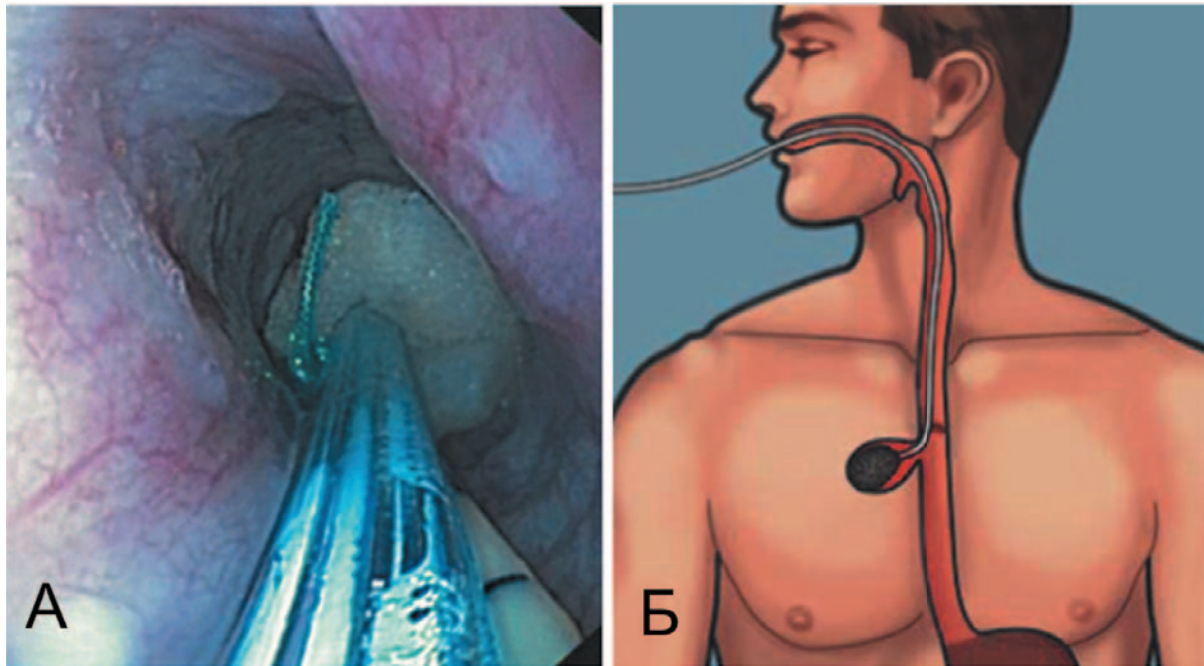


Рис. 3. А — установленная вакуумная дренажная система в просвете пищевода; Б — схема установки вакуумной дренажной системы в просвет полости.

Fig. 3. A — Vacuum drainage in oesophageal lumen; B — Diagram of vacuum drainage mounting in lumen.

отмечена обсемененность импланта. Отмечено, что комплексное использование VAC-терапии с хирургическими методами, а также адекватной антибактериальной терапии позволило сохранить эндопротез в 27 (84,4%) наблюдениях [46, 47]. Также отмечены положительные эффекты в виде ускорения заживления ран, укорочения госпитализации, увеличения количества сохраненных эндопротезов при проведении анализа лечения пациентов с глубокой инфекцией, сформировавшейся после эндопротезирования коленного сустава [35]. R. E. Horch et al. (2014) представлены и опубликованы данные о результатах применения вакуумной терапии у 112 пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Авторы также отмечают положительные результаты [48].

Вакуумная терапия создает оптимальные условия для приживления аутодермотрансплантатов, сокращает сроки подготовки раны к аутопластике и активно используется в комбустиологии [14]. Отмечается активное использование метода при гнойно-септических осложнениях в отделении хирургии позвоночника. Проанализирован опыт лечения 69 пациентов с местными раневыми осложнениями на фоне установки погружных металлоконструкций. В результате отмечено наступление полного выздоровления у 43 человек в оптимальные сроки. Сделаны следующие

выводы: ранняя хирургическая ревизия, а также изоляция раны от внешней среды — залог сохранения металлоконструкции и скорейшего заживления раны; вакуумная терапия является эффективным способом лечения глубоких гнойно-септических раневых процессов у вертебрологических больных (цитируется по В.К. Шаповалов и соавт. (2021) [49]).

Использование эндовакуумной терапии

С 2006 г. появляются публикации о применении вакуумной терапии в эндоскопическом лечении несостоятельности анастомозов. В основе метода лежит эндоскопическая установка поролоновой губки на дренаже к месту несостоятельности (рис. 3)². Упоминается о хороших результатах использования данного метода при лечении параректальных абсцессов, недостаточности, повреждениях пищевода. И.Е. Хатьков и соавт. (2016) упоминает об успешном лечении 26 пациентов с повреждением пищевода различных локализаций данным методом (синдром Бурха-ве, осложнения эндоскопического бужирования и баллонной дилатации кардии, несостоятельность пищеводных анастомозов, перфорации инородными телами, пищеводно-плевральные свищи) [36]. Ю.Г. Старков и соавт. (2019) сообщают о положительном опыте применения эндоскопической вакуумно-аспирационной терапии у пациентов с несостоятельностью анастомозов

² Быков М.И., Кулиш П.А., Коваленко А.Л. Эндоскопическая вакуумная терапия в лечении больных с повреждениями пищевода различной этиологии. *Актуальные вопросы эндоскопии*. СПб., 2018.

верхних отделов желудочно-кишечного тракта [50] и рекомендуют данный способ при лечении дефектов анастомозов и их осложнений.

Использование вакуумной терапии в лечении гнойно-некротических ран мягких тканей

В исследованиях, проводимых в ведущих хирургических центрах США и Европы, также отмечено, что применение вакуумной терапии (в данных исследованиях это аппараты систем Prevena™ (KCI USA, Inc., San-Antonio, США), Pico (Smith&NephewInc, Andover, США)) после 1042 плановых операций на 1003 пациентах привело к значительному уменьшению рисков возникновения инфекционных осложнений в ранах, снижению образования сером, гематом, частоты санационных оперативных вмешательств [51]. В исследовании В. Ф. Черкасова В. Ф. и др. отражено, что с 2013 по 2019 г. в клинике Ростовского государственного медицинского университета методика лечения ран контролируемым отрицательным давлением (вакуум-терапия) применена у 68 пациентов с ранами различной этиологии, проходивших лечение в хирургическом, травматологическом и гинекологическом отделениях. Среди обследованных преобладали мужчины — 46 (67,6%), женщин было 22 (32,4%), возраст пациентов в группе исследования в среднем составил $50,6 \pm 2,1$ года. Были сделаны выводы, что при использовании данного метода отмечается более ранний переход раневого процесса в репаративную стадию с абортацией первой фазы раневого процесса, чем при использовании других методов местного лечения. Следует отметить, что данный метод физического воздействия на рану не является самостоятельным, а представляет этап мультимодального протокола лечения и позволяет в кратчайший срок подготовить рану к пластическому закрытию. При этом первичное натяжение после закрытия ран во второй фазе раневого процесса возможно у большинства пациентов и не сопряжено с осложнениями [52]. Также отмечено активное использование вакуумной терапии при аутодермопластике, установка вакуумной повязки на кожный перфорированный трансплантат улучшает его адаптацию и стабилизацию, осуществляет удаление экссудата, способствует ангиогенезу [53].

Использование вакуумной терапии при лечении ран у детей

Л. И. Будкевич и соавт. (цитируется по А. А. Завражнов и соавт. (2016)) сообщает об успешном применении метода в лечении ран различной этиологии у детей. В основу клинической части

работы положены результаты лечения 22 больных, возраст которых колебался от 1 года 6 мес. до 9 лет. По поводу лечения ожогов проходило 11 пациентов, 7 пациентов с пролежнями, 4 пациента с ранами после ДТП [54]. В публикациях, отражающих опыт использования вакуумной терапии у детей, особое внимание уделяют антропометрическим показателям и массе тела пациентов, так как младенцы более восприимчивы к дегидратации. Ю. А. Козлов и соавт. публикуют опыт лечения 14 детей с применением вакуумной терапии. В исследовании выделяют три группы пациентов. В первую группу вошли 6 детей, у которых вакуумный метод использовали для закрытия ран брюшной стенки после ранее перенесенных операций. Во вторую группу вошли 5 пациентов с аномалией Арнольда — Киари II типа и менингомиелоцеле больших размеров с расхождением краев раны и формированием больших раневых дефектов. В третью группу вошли 3 пациента с расхождением первичных послеоперационных ран после реконструкции обширных гемангиом (1) и лимфангиом (2). Средний возраст пациентов в данном исследовании составил 36,86 дня (диапазон возраста — 10–90 дней). Средняя масса тела — 4150 г (диапазон веса — 3000–5900 г). Гендерный состав: 7 мальчиков и 7 девочек. Средняя продолжительность использования вакуум-терапии составила 18,36 дня (диапазон длительности — 12–24 дня). В результатах отражено, что в 13 из 14 случаев удалось добиться полного заживления раны. Один пациент с перитонитом умер после прекращения вакуумной терапии из-за осложнений, связанных с генерализованной бактериальной инфекцией [55].

ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждение основного результата

В настоящее время лечение пациентов с ранами различной этиологии и локализации с помощью метода вакуумной терапии является стандартом и действует в комплексе с адекватными хирургическими обработками, антибактериальной терапией и ранними реабилитационными мероприятиями. Сейчас вакуумная терапия ран используется практически во всех направлениях хирургии и травматологии: при острой травме, различных ранах, ожогах и отморожениях, остеомиелите, некротизирующем фасциите, пролежнях, гнойных ранах и трофических язвах, диабетической стопе, лимфостазе, в челюстно-лицевой, спинальной, торакальной, пластической и реконструктивной хирургии, в педиатрии, а также при перитоните, кишечных свищах и абдоминальной травме, несостоятельности кишечных анастомозов, также является эффективным

способом лечения глубоких гнойно-септических раневых процессов у вертебрологических больных [57–60].

Применение метода вакуумной терапии в большинстве случаев позволяет обеспечить ранний переход раневого процесса в репаративную стадию с абортацией первой фазы раневого процесса, что происходит быстрее, чем при использовании других методов местного лечения, способствует уменьшению рисков возникновения инфекционных осложнений в ранах, снижению образования сером, гематом, частоты санационных оперативных вмешательств. Использование VAC-терапии в лечении вторичного перитонита позволяет уменьшить число повторных санационных релапаротомий, сократить сроки закрытия лапаротомной раны, снизить риски возникновения послеоперационных осложнений. Установка вакуумной повязки на кожный перфорированный трансплантат улучшает его адаптацию и стабилизацию, осуществляет удаление экссудата, способствует ангиогенезу [46, 50, 57].

Ограничение исследования

В большинстве проводимых исследований небольшой объем выборки не позволяет уверенно дать оценку эффекта данного метода лечения. Во всех исследованиях активное наблюдение включенных пациентов продолжалось

до заживления раны или выписки из стационара. Отсутствуют данные о поздних результатах и осложнениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая многочисленные литературные источники, можно сделать вывод, что в настоящее время лечение пациентов с ранами различной этиологии и локализации с помощью метода вакуумной терапии является стандартом и действует в комплексе с адекватными хирургическими обработками, антибактериальной терапией и ранними реабилитационными мероприятиями. Вакуумная терапия ран используется практически во всех направлениях хирургии и травматологии. Все проанализированные публикации отражают перспективность и эффективность использования данного метода в комплексном лечении ран. Однако требуется дальнейшее изучение механизмов действия данного метода, а также расширение показаний для его применения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Disorders of the skin and soft tissues*. In: Vaccaro A.R.; Rothman R.H. Albert T.J., editors. *Essential Surgical Practice*. CRC Press; 2015. С. 361–388. DOI: 10.1201/b17820-21
2. Байтингер В.Ф., Селянинов К.В., Курочкина О.С., Камолов Ф.Ф., Байтингер А.В., Сухинин Т.Ю. Эволюция технологии закрытия обширных и глубоких мягкотканых дефектов тела человека. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2018; 21(1(64)): 5–14. DOI: 10.17223/1814147/64/01
3. Пятаков С.Н., Порханов В.А., Бенсман В.М., Барышев А.Г., Пятакова С.Н., Бутенко Д.В. Изучение клинической эффективности метода дозированной тканевой дистракции при лечении дефектов мягких тканей различной этиологии в области нижних конечностей. *Инновационная медицина Кубани*. 2019; 2: 36–44. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-36-44
4. Kordestani S.S. *Wound Healing Process*. In: *Atlas of Wound Healing*. Elsevier; 2019. P. 11–22. DOI: 10.1016/b978-0-323-67968-8.00003-3
5. Agarwal P., Kukrele R., Sharma D. Vacuum assisted closure (VAC)/negative pressure wound therapy (NPWT) for difficult wounds: A review. *J. Clin. Orthop. Trauma*. 2019; 10(5): 845–848. DOI: 10.1016/j.jcot.2019.06.015
6. Potula V.S. Conventional treatment versus vacuum therapy for diabetic foot ulcers treatment. *International Surgery Journal*. 2017; 5(1): 49. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20175482
7. Apelqvist J., Willy C., Fagerdahl A.M., Fraccalvieri M., Malmström M., Piaggini A., Probst A., Vowden P. EWMA Document: Negative Pressure Wound Therapy. *J. Wound. Care*. 2017; 26(Sup3): S1–S154. DOI: 10.12968/jowc.2017.26.Sup3.S1
8. Willy C., Agarwal A., Andersen C.A., Santis G., Gabriel A., Grauhan O., Guerra O.M., Lipsky B.A., Malas M.B., Mathiesen L.L., Singh D.P., Reddy V.S. Closed incision negative pressure therapy: international multidisciplinary consensus recommendations. *Int. Wound. J.* 2017; 14(2): 385–398. DOI: 10.1111/iwj.12612
9. Krpata D.M. Wound Closure and Management. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2019; 20(2): 135–138. DOI: 10.1089/sur.2018.235
10. Malathi L., Das S., Nair J.T.K., Rajappan A. Chest wall reconstruction: success of a team approach—a 12-year experience from a tertiary care institution. *Indian J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020; 36(1): 44–51. DOI: 10.1007/s12055-019-00841-y
11. Shavit E., Pawliwec A., Alavi A., George R. The surgeon's perspective: a retrospective study of wide lo-

- cal excisions taken to healthy subcutaneous fat in the management of advanced hidradenitis suppurativa. *Can. J. Surg.* 2020; 63(2): E94–E99. DOI: 10.1503/cjs.003119
12. Размахнин Е.В., Шангин В.А., Кудрявцева О.Г., Охлопков Д.Ю. Возможности вакуум-инстилляционной терапии с использованием димексида и бетадина в лечении гнойных ран. *Acta Biomedica Scientifica.* 2017; 2(6): 153–156. DOI: 10.12737/article_5a0a8e0d03dc42.56682733
 13. Hultman C.S. *Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience.* In: Hultman C.S., editor. *50 Studies Every Plastic Surgeon Should Know.* CRC Press; 2014. P. 331–336. DOI: 10.1201/b17524-51
 14. Богданов С.Б., Марченко Д.Н., Поляков А.В., Каракулев А.В., Богданова Ю.А. Новые варианты применения вакуумной терапии в комбустиологии. *Инновационная медицина Кубани.* 2020; 1: 36–40. DOI: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-36-40
 15. Арцимович И.В., Зиновьев Е.В., Гостимский А.В., Асадулаев М.С., Виссарионов С.В., Мануковский В.А., Костяков Д.В., Пятаков С.Н. Экспериментальная оценка эффективности адипогенных мезенхимных стволовых клеток при полнослойных ранах кожи. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* 2021; 9(2): 175–181. DOI: 10.17816/PTORS63836
 16. Федянин С.Д. Влияние совместного применения септомирина и хлоргексидина на бактериальную обсемененность гнойных ран. Проблемы здоровья и экологии. 2021; 18(1): 35–40. DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-1-5
 17. Lee H.J., Jang Y.J. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(3): 711. DOI: 10.3390/ijms19030711
 18. Han S.K. *Negative-Pressure Wound Therapy.* In: Han S.K. editor. *Innovations and Advances in Wound Healing.* 2016. P. 183–200. DOI: 10.1007/978-3-662-46587-5_8
 19. Hämäläinen E., Laurikka J., Huhtala H., Järvinen O. Vacuum assistance therapy as compared to early reconstructive treatment in deep sternal wound infection. *Scand. J. Surg.* 2021; 110(2): 248–253. DOI: 10.1177/1457496920979289
 20. Bali Z.U., Akdeniz C.B., Müezzinoğlu T., Üçer O., Kara E. Comparison of Standard Open Wound Care and Vacuum-assisted Closure Therapy in Fournier's Gangrene. *Journal of Urological Surgery.* 2020; 7(1): 42–45. DOI: 10.4274/jus.galenos.2019.3013
 21. Оболенский В.Н. Современные методы лечения хронических ран. *Медицинский Совет.* 2016; 10: 148–154. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-148-154
 22. Attia A., Elmenoufy T., Atta T., Harfoush A., Tarek S. Combination of negative pressure wound therapy (NPWT) and integra dermal regeneration template (IDRT) in the lower extremity wound; Our experience with 4 cases. *JPRAS Open.* 2020; 24: 32–39. DOI: 10.1016/j.jpra.2020.03.004
 23. Nakade D.D.V., Zade D.M., Mehta D.J., Gupta D.S., Pandita D.A. Role of vacuum assisted closure (VAC) in treatment of difficult to heal wounds in lower extremity- our experience in 100 cases. *International Journal of Surgery Science.* 2020; 4(1): 445–450. DOI: 10.33545/surgery.2020.v4.i1h.383
 24. Anthony H. Efficiency and cost effectiveness of negative pressure wound therapy. *Nurs. Stand.* 2015; 30(8): 64–70. DOI: 10.7748/ns.30.8.64.s50
 25. Sagy M., Singh J., Kalia A., Dahuja A., Garg S., Garg R. Wound healing of open fractures: comparison of vacuum assisted dressing versus traditional dressing. *Int. J. Orthop. Trauma. Nurs.* 2020; 36: 100722. DOI: 10.1016/j.ijotn.2019.100722
 26. Huang C., Leavitt T., Bayer L.R., Orgill D.P. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr. Probl. Surg.* 2014; 51(7): 301–331. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2014.04.001
 27. Funari M.P., Coutinho Neto A.M., Farias G.F.A., de Moura E.G.H., Dos Santos M.E.L. Endoscopic vacuum therapy for postoperative GI fistula. *VideoGIE.* 2020; 5(6): 241–243. DOI: 10.1016/j.vgie.2020.03.001
 28. King D.C., Shaw T.B., Moremen J.R. Successful Closure of a Chronic Gastric Fistula Cavity Using Endoluminal Vacuum Therapy. *Am. Surg.* 2020; 3134820942206. DOI: 10.1177/10003134820942206
 29. Bobkiewicz A., Banasiewicz T., Drews M. Postoperative pancreatic fistula successfully treated with “PEG-Like” endoscopic vacuum therapy. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2015; 25(4): 314–318. DOI: 10.1089/lap.2014.0463
 30. Гафиуллаев М.Р., Суворова С.А., Орёлкин В.И., Орёлкина Ю.Д. Применение вакуумной аспирационной системы для лечения гнойных ран передней брюшной стенки после осложненной абдоминопластики. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченко.* 2019; 6(3): 44–49. DOI: 10.25199/2408-9613-2019-6-3-44-49
 31. Mintziras I., Miligkos M., Bartsch D.K. High risk of fistula formation in vacuum-assisted closure therapy in patients with open abdomen due to secondary peritonitis-a retrospective analysis. *Langenbecks Arch. Surg.* 2016; 401(5): 619–625. DOI: 10.1007/s00423-016-1443-y
 32. Nisi F., Marturano F., Natali E., Galzerano A., Ricci P., Peduto V.A. VAC therapy with long term continuous saline infusion for secondary septic peritonitis: A new strategy for the reduction of perioperative risks? *Int. J. Surg. Case. Rep.* 2017; 32: 62–65. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.02.010
 33. Mori T., Sato S., Oba-Yabana I., Hirose T., Kinugasa S., Muroya Y., Ota K., Nakayama S., Nakamura H., Tani J., Takahashi C., Ito S. Better Healing of the Exit Site with Negative-Pressure Wound Therapy. *Adv. Perit. Dial.* 2018; 34(2018): 53–57.

34. Müller V., Piper S.K., Pratschke J., Raue W. Intraabdominal continuous negative pressure therapy for secondary peritonitis: an observational trial in a maximum care center. *Acta. Chir. Belg.* 2020; 120(3): 179–185. DOI: 10.1080/00015458.2019.1576448
35. Webster J., Scuffham P., Stankiewicz M., Chaboyer W.P. Negative pressure wound therapy for skin grafts and surgical wounds healing by primary intention. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 10: CD009261. DOI: 10.1002/14651858.CD009261.pub3
36. Хатьков И.Е., Шишин К.В., Недолужко И.Ю., Курушкина Н.А., Израилов Р.Е., Васнев О.С., Поморцев Б.А., Черникова Е.Н., Павлов И.А. Эндоскопическая вакуумная терапия в лечении несостоятельности анастомозов верхних отделов пищеварительного тракта. Первый опыт и обзор литературы. *Эндоскопическая хирургия.* 2016; 22(2): 3–9. DOI: 10.17116/endoskop20162223-9
37. Horch R.E. Incisional negative pressure wound therapy for high-risk wounds. *J. Wound. Care.* 2015; 24(4 Suppl): 21–28. DOI: 10.12968/jowc.2015.24.Sup4b.21
38. Чипура А.О., Черданцев Д.В., Первова О.В., Попов А.Е., Дятлов В.Ю., Шапкина В.А., Попов В.А., Микова О.С. Кавитационно-инстилляционная обработка брюшной полости как вариант модернизации вакуумного лечения распространенного гнойного перитонита. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.* 2020; 23(1): 85–91. DOI: 10.17223/1814147/72/10
39. Yadav S., Rawal G., Baxi M. Vacuum assisted closure technique: a short review. *Pan. Afr. Med. J.* 2017; 28: 246. DOI: 10.11604/pamj.2017.28.246.9606
40. Miyahara H.S., Serzedello F.R., Ejnisman L., Lima A.L.L.M., Vicente J.R.N., Helito C.P. Incisional negative-pressure wound therapy in revision total hip arthroplasty due to infection. *Acta. Orthop. Bras.* 2018; 26(5): 300–304. DOI: 10.1590/1413-785220182605196038
41. Faschingbauer M., Boettner F., Bieger R., Weiner C., Reichel H., Kappe T. Outcome of Irrigation and Debridement after Failed Two-Stage Reimplantation for Periprosthetic Joint Infection. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 2875018. DOI: 10.1155/2018/2875018
42. Achten J., Parsons N.R., Bruce J., Petrou S., Tutton E., Willett K., Lamb S.E., Costa M.L. Protocol for a randomised controlled trial of standard wound management versus negative pressure wound therapy in the treatment of adult patients with an open fracture of the lower limb: UK Wound management of Lower Limb Fractures (UK WOLLF). *BMJ Open.* 2015; 5(9):e009087. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009087
43. D'Angelo F., Monestier L., Zagra L. Active septic arthritis of the hip in adults: what's new in the treatment? A systematic review. *EFORT Open Rev.* 2021; 6(3): 164–172. DOI: 10.1302/2058-5241.6.200082
44. Scalise A., Calamita R., Tartaglione C., Pierangelini M., Bolletta E., Giocchini M., Gesuita R., Di Benedetto G. Improving wound healing and preventing surgical site complications of closed surgical incisions: a possible role of Incisional Negative Pressure Wound Therapy. A systematic review of the literature. *Int. Wound J.* 2016; 13(6): 1260–1281. DOI: 10.1111/iwj.12492
45. Wolvos T. The evolution of negative pressure wound therapy: negative pressure wound therapy with instillation. *J. Wound Care.* 2015; 24(4 Suppl): 15–20. DOI: 10.12968/jowc.2015.24.Sup4b.15
46. Diehm Y.F., Loew J., Will P.A., Fischer S., Hundeshagen G., Ziegler B., Gazyakan E., Kneser U., Hirche C. Negative pressure wound therapy with instillation and dwell time (NPWTi-d) with V.A.C. VeraFlo in traumatic, surgical, and chronic wounds—A helpful tool for decontamination and to prepare successful reconstruction. *Int. Wound. J.* 2020; 17(6): 1740–1749. DOI: 10.1111/iwj.13462
47. Shah P.D.O.P. Low Cost Innovative Modification of Vacuum Assisted Wound Therapy. *Journal of Medical Science And clinical Research.* 2018; 6(2). DOI: 10.18535/jmscr/v6i2.161
48. Horch R.E., Beier J.P., Kneser U., Arkudas A. Successful human long-term application of in situ bone tissue engineering. *J. Cell Mol. Med.* 2014; 18(7): 1478–1485. DOI: 10.1111/jcmm.12296
49. Шаповалов В.К., Басанкин И.В., Афаунов А.А., Гюльзатян А.А., Тахмязян К.К., Таюрский Д.А., Томина М.И. Применение вакуумных систем при ранней имплант-ассоциированной инфекции, развившейся после декомпрессивно-стабилизирующих операций при поясничном спинальном стенозе. *Хирургия позвоночника.* 2021; 18(3): 53–60. DOI: 10.14531/ss2021.3.53-60
50. Старков Ю.Г., Выборный М.И., Ручкин Д.В., Джантуханова С.В., Замолдчиков Р.Д., Воробьева Е.А. Эндоскопическое лечение несостоятельности пищеводных анастомозов с использованием вакуумно-аспирационной системы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2019; 10: 13–20. DOI: 10.17116/hirurgia201910113
51. Singh D., Chopra K., Sabino J., Brown E. Practical Things You Should Know about Wound Healing and Vacuum-Assisted Closure Management. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2020; 145(4): 839e–854e. DOI: 10.1097/prs.0000000000006652
52. Черкасов М.Ф., Галашокян К.М., Лукаш А.И., Старцев Ю.М., Черкасов Д.М., Помазков А.А., Меликова С.Г., Сорокина В.А., Шолохова В.Р., Волохова Н.В., Лобачёва О.И. Лечение ран различной этиологии с применением вакуум-терапии. *Современные проблемы науки и образования.* 2019; 6: 136. DOI: 10.17513/spno.29337
53. Aycart M.A., Eble D.J., Ross K.M., Orgill D.P. Mechanisms of Action of Instillation and Dwell Negative Pressure Wound Therapy with Case Reports of Clinical Applications. *Cureus.* 2018; 10(9): e3377. DOI: 10.7759/cureus.3377

54. Завражнов А.А., Шелапов И.В., Аргунов А.В. Результаты лечения детей с раневыми повреждениями различной локализации. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченко*. 2016; 3(2): 31–36. DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-2-31-36
55. Pesonen L.O., Halloran B.G., Aziz A. Prophylactic Groin Wound Vacuum-assisted Therapy in Vascular Surgery Patients at Enhanced Risk for Postoperative Wound Infection. *Ann. Vasc. Surg.* 2018; 46: 127–133. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.07.009
56. Козлов Ю.А., Новожилов В.А. Вакуумная терапия ран у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2014; 4(3): 71–75. DOI: 10.17816/psaic62
57. Rasool A., Bashir S.A., Ahmad P.A., Bijli A.H., Baba U.F., Yasir M., Wani A.H. Management of Wounds with Exposed Bones or Tendons in Children by Vacuum-Assisted Closure Therapy: A Prospective Study. *Indian J. Plast. Surg.* 2020; 53(1): 97–104. DOI: 10.1055/s-0039-3400192
58. El-Sabbagh A.H. Negative pressure wound therapy: An update. *Chin. J. Traumatol.* 2017; 20(2): 103–107. DOI: 10.1016/j.cjtee.2016.09.004
59. Черданцев Д.В., Первова О.В., Трофимович Ю.Г., Попов А.Е., Шапкина В.А., Тахтобин Е.Г., Наркевич А.Н. Возможности повышения эффективности периоперационной санации брюшной полости при перитоните. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018; 1: 20–26. DOI: 10.20333/2500136-2018-1-20-26
60. Ставчиков Е.Л., Зиновкин И.В., Марочков А.В. С-реактивный белок как критерий эффективности лечения пациентов с гнойно-некротической инфекцией мягких тканей с использованием вакуумной терапии. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2020; 19(6): 92–98. DOI: 10.22263/2312-4156.2020.6.92

REFERENCES

1. *Disorders of the skin and soft tissues*. In: Vacarro A.R.; Rothman R.H. Albert T.J., editors. *Essential Surgical Practice*. CRC Press; 2015. P. 361–388. DOI: 10.1201/b17820-21
2. Baytinger V.F., Selayninov K.V., Kurochkina O.S., Kamolov F.F., Baytinger A.V., Sukhinin T.Yu. Evolution of technologies for closure of vast and deep soft-tissue defects of human body. *Voprosy Rekonstruktivnoi i Plasticheskoi Khirurgii*. 2018; 21(1(64)): 5–14 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17223/1814147/64/01
3. Pyatakov S.N., Porhanov V.A., Bensman V.M., Baryshev A.G., Pyatakova S.N., Butenko D.V. Study of the dosing tissue distraction clinical efficacy in the soft tissue defects treatment of various etiologies in the lower extremities. *Innovative Medicine of Kuban*. 2019; 2: 36–44 (In Russ., English abstract). DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-36-44
4. Kordestani S.S. *Wound Healing Process*. In: Atlas of Wound Healing. Elsevier; 2019. P. 11–22. DOI: 10.1016/b978-0-323-67968-8.00003-3
5. Agarwal P., Kukrele R., Sharma D. Vacuum assisted closure (VAC)/negative pressure wound therapy (NPWT) for difficult wounds: A review. *J. Clin. Orthop. Trauma*. 2019; 10(5): 845–848. DOI: 10.1016/j.jcot.2019.06.015
6. Potula V.S. Conventional treatment versus vacuum therapy for diabetic foot ulcers treatment. *International Surgery Journal*. 2017; 5(1): 49. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20175482
7. Apelqvist J., Willy C., Fagerdahl A.M., Fraccalvieri M., Malmström M., Piaggese A., Probst A., Vowden P. EWMA Document: Negative Pressure Wound Therapy. *J. Wound. Care*. 2017; 26(Sup3): S1–S154. DOI: 10.12968/jowc.2017.26.Sup3.S1
8. Willy C., Agarwal A., Andersen C.A., Santis G., Gabriel A., Grauhan O., Guerra O.M., Lipsky B.A., Malas M.B., Mathiesen L.L., Singh D.P., Reddy V.S. Closed incision negative pressure therapy: international multidisciplinary consensus recommendations. *Int. Wound. J.* 2017; 14(2): 385–398. DOI: 10.1111/iwj.12612
9. Krpata D.M. Wound Closure and Management. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2019; 20(2): 135–138. DOI: 10.1089/sur.2018.235
10. Malathi L., Das S., Nair J.T.K., Rajappan A. Chest wall reconstruction: success of a team approach—a 12-year experience from a tertiary care institution. *Indian J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020; 36(1): 44–51. DOI: 10.1007/s12055-019-00841-y
11. Shavit E., Pawliwec A., Alavi A., George R. The surgeon's perspective: a retrospective study of wide local excisions taken to healthy subcutaneous fat in the management of advanced hidradenitis suppurativa. *Can. J. Surg.* 2020; 63(2): E94–E99. DOI: 10.1503/cjs.003119
12. Razmakhnin E.V., Shangin V.A., Kudryavtseva O.G., Okhlopkov D.Yu. Possibilities of vacuum-instillation therapy with dimexidum and betadine in the treatment of purulent wounds. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2(6): 153–156 (In Russ., English abstract). DOI: 10.12737/article_5a0a8e0d03dc42.56682733
13. Hultman C.S. *Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience*. In: Hultman C.S., editor. *50 Studies Every Plastic Surgeon Should Know*. CRC Press; 2014. P. 331–336. DOI: 10.1201/b17524-51
14. Bogdanov S.B., Marchenko D.N., Polyakov A.V., Karakulev A.V., Bogdanova Yu.A. Novel ways of vacuum therapy application in burn injury medicine. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020; 1: 36–40 (In Russ., English abstract). DOI: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-36-40
15. Artsimovich I.V., Zinoviev E.V., Gostimskii A.V., Asadulaev M.S., Vissarionov S.V., Manukovskii V.A., Kostya-

- kov D.V., Pyatakov S.N. Experimental evaluation of the effectiveness of adipose mesenchymal stem cells in full-thickness skin wounds. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2021; 9(2): 175–181 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/PTORS63836
16. Fedzianin S.D. Influence of the combined use of septomyrin and chlorhexidine on bacterial load of purulent wounds. *Health and Ecology Issues*. 2021; 18(1): 35–40 (In Russ., English abstract). DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-1-5
17. Lee H.J., Jang Y.J. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(3): 711. DOI: 10.3390/ijms19030711
18. Han S.K. *Negative-Pressure Wound Therapy*. In: Han S.K. editor. *Innovations and Advances in Wound Healing*. 2016. P. 183–200. DOI: 10.1007/978-3-662-46587-5_8
19. Hämäläinen E., Laurikka J., Huhtala H., Järvinen O. Vacuum assistance therapy as compared to early reconstructive treatment in deep sternal wound infection. *Scand. J. Surg.* 2021; 110(2): 248–253. DOI: 10.1177/1457496920979289
20. Bali Z.U., Akdeniz C.B., Müezzinoğlu T., Üçer O., Kara E. Comparison of Standard Open Wound Care and Vacuum-assisted Closure Therapy in Fournier's Gangrene. *Journal of Urological Surgery*. 2020; 7(1): 42–45. DOI: 10.4274/jus.galenos.2019.3013
21. Obolenskiy V.N. Modern treatment methods of the chronic wounds. *Medical Council*. 2016; 10: 148–154 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-148-154
22. Attia A., Elmenoufy T., Atta T., Harfoush A., Tarek S. Combination of negative pressure wound therapy (NPWT) and integra dermal regeneration template (IDRT) in the lower extremity wound; Our experience with 4 cases. *JPRAS Open*. 2020; 24: 32–39. DOI: 10.1016/j.jptra.2020.03.004
23. Nakade D.D.V., Zade D.M., Mehta D.J., Gupta D.S., Pandita D.A. Role of vacuum assisted closure (VAC) in treatment of difficult to heal wounds in lower extremity- our experience in 100 cases. *International Journal of Surgery Science*. 2020; 4(1): 445–450. DOI: 10.33545/surgery.2020.v4.i1h.383
24. Anthony H. Efficiency and cost effectiveness of negative pressure wound therapy. *Nurs. Stand.* 2015; 30(8): 64–70. DOI: 10.7748/ns.30.8.64.s50
25. Sagy M., Singh J., Kalia A., Dahuja A., Garg S., Garg R. Wound healing of open fractures: comparison of vacuum assisted dressing versus traditional dressing. *Int. J. Orthop. Trauma. Nurs.* 2020; 36: 100722. DOI: 10.1016/j.ijotn.2019.100722
26. Huang C., Leavitt T., Bayer L.R., Orgill D.P. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr. Probl. Surg.* 2014; 51(7): 301–331. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2014.04.001
27. Funari M.P., Coutinho Neto A.M., Farias G.F.A., de Moura E.G.H., Dos Santos M.E.L. Endoscopic vacuum therapy for postoperative GI fistula. *VideoGIE*. 2020; 5(6): 241–243. DOI: 10.1016/j.vgie.2020.03.001
28. King D.C., Shaw T.B., Moremen J.R. Successful Closure of a Chronic Gastric Fistula Cavity Using Endoluminal Vacuum Therapy. *Am. Surg.* 2020; 3134820942206. DOI: 10.1177/10003134820942206
29. Bobkiewicz A., Banasiewicz T., Drews M. Postoperative pancreatic fistula successfully treated with "PEG-Like" endoscopic vacuum therapy. *J. Laparosc. Adv. Surg. Tech. A*. 2015; 25(4): 314–318. DOI: 10.1089/lap.2014.0463
30. Gafillov M.R., Suvorova S.A., Orelkin V.I., Orelkina Yu.D. Use of a vacuum aspiration system for the treatment of anterior abdominal wall purulent wounds after complicated abdominoplasty. Wounds and wound infections. *The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal*. 2019 6 (3): 44–49 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25199/2408-9613-2019-6-3-44-49
31. Mintziras I., Miligkos M., Bartsch D.K. High risk of fistula formation in vacuum-assisted closure therapy in patients with open abdomen due to secondary peritonitis-a retrospective analysis. *Langenbecks Arch. Surg.* 2016; 401(5): 619–625. DOI: 10.1007/s00423-016-1443-y
32. Nisi F., Marturano F., Natali E., Galzerano A., Ricci P., Peduto V.A. VAC therapy with long term continuous saline infusion for secondary septic peritonitis: A new strategy for the reduction of perioperative risks? *Int. J. Surg. Case. Rep.* 2017; 32: 62–65. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.02.010
33. Mori T., Sato S., Oba-Yabana I., Hirose T., Kinugasa S., Muroya Y., Ota K., Nakayama S., Nakamura H., Tani J., Takahashi C., Ito S. Better Healing of the Exit Site with Negative-Pressure Wound Therapy. *Adv. Perit. Dial.* 2018; 34(2018): 53–57.
34. Müller V., Piper S.K., Pratschke J., Raue W. Intraabdominal continuous negative pressure therapy for secondary peritonitis: an observational trial in a maximum care center. *Acta. Chir. Belg.* 2020; 120(3): 179–185. DOI: 10.1080/00015458.2019.1576448
35. Webster J., Scuffham P., Stankiewicz M., Chaboyer W.P. Negative pressure wound therapy for skin grafts and surgical wounds healing by primary intention. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 10: CD009261. DOI: 10.1002/14651858.CD009261.pub3
36. Khat'kov I.E., Shishin K.V., Nedoluzhko I.I., Kurushkina N.A., Izrailov R.E., Vasnev O.S., Pomortsev B.A., Chernikova E.N., Pavlov I.A. Endoscopic vacuum therapy in the treatment of anastomotic leak in the upper gastrointestinal tract. First experience and review of literature. *Endoscopic Surgery*. 2016; 22(2): 3–9 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/endo-skop20162223-9
37. Horch R.E. Incisional negative pressure wound therapy for high-risk wounds. *J. Wound. Care*. 2015;

- 24(4 Suppl): 21–28. DOI: 10.12968/jowc.2015.24.Sup4b.21
38. Chipura A.O., Cherdantsev D.V., Pervova O.V., Popov A.E., Dyatlov V.Yu., Shapkina V.A., Popov V.A., Mikova O.S. Cavitation-instillation treatment of the abdominal cavity as an option of modernization of vacuum treatment of previous purulent peritonitis. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2020; 23(1): 85–91 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17223/1814147/72/10
 39. Yadav S., Rawal G., Baxi M. Vacuum assisted closure technique: a short review. *Pan. Afr. Med. J.* 2017; 28: 246. DOI: 10.11604/pamj.2017.28.246.9606
 40. Miyahara H.S., Serzedello F.R., Ejnisman L., Lima A.L.L.M., Vicente J.R.N., Helito C.P. Incisional negative-pressure wound therapy in revision total hip arthroplasty due to infection. *Acta. Ortop. Bras.* 2018; 26(5): 300–304. DOI: 10.1590/1413-785220182605196038
 41. Faschingbauer M., Boettner F., Bieger R., Weiner C., Reichel H., Kappe T. Outcome of Irrigation and Debridement after Failed Two-Stage Reimplantation for Periprosthetic Joint Infection. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 2875018. DOI: 10.1155/2018/2875018
 42. Achten J., Parsons N.R., Bruce J., Petrou S., Tutton E., Willett K., Lamb S.E., Costa M.L. Protocol for a randomised controlled trial of standard wound management versus negative pressure wound therapy in the treatment of adult patients with an open fracture of the lower limb: UK Wound management of Lower Limb Fractures (UK WOLFF). *BMJ Open*. 2015; 5(9):e009087. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009087
 43. D'Angelo F., Monestier L., Zagra L. Active septic arthritis of the hip in adults: what's new in the treatment? A systematic review. *EFORT Open Rev.* 2021; 6(3): 164–172. DOI: 10.1302/2058-5241.6.200082
 44. Scalise A., Calamita R., Tartaglione C., Pierangeli M., Bolletta E., Gioacchini M., Gesuita R., Di Benedetto G. Improving wound healing and preventing surgical site complications of closed surgical incisions: a possible role of Incisional Negative Pressure Wound Therapy. A systematic review of the literature. *Int. Wound J.* 2016; 13(6): 1260–1281. DOI: 10.1111/iwj.12492
 45. Wolvos T. The evolution of negative pressure wound therapy: negative pressure wound therapy with instillation. *J. Wound Care*. 2015; 24(4 Suppl): 15–20. DOI: 10.12968/jowc.2015.24.Sup4b.15
 46. Diehm Y.F., Loew J., Will P.A., Fischer S., Hundeshagen G., Ziegler B., Gazyakan E., Kneser U., Hirche C. Negative pressure wound therapy with instillation and dwell time (NPWTi-d) with V. A. C. VeraFlo in traumatic, surgical, and chronic wounds-A helpful tool for decontamination and to prepare successful reconstruction. *Int. Wound. J.* 2020; 17(6): 1740–1749. DOI: 10.1111/iwj.13462
 47. Shah P.D.O.P. Low Cost Innovative Modification of Vacuum Assisted Wound Therapy. *Journal of Medical Science And clinical Research*. 2018; 6(2). DOI: 10.18535/jmscr/v6i2.161
 48. Horch R.E., Beier J.P., Kneser U., Arkudas A. Successful human long-term application of in situ bone tissue engineering. *J. Cell Mol. Med.* 2014; 18(7): 1478–1485. DOI: 10.1111/jcmm.12296
 49. Shapovalov V.K., Basankin I.V., Afaunov A.A., Gulzatyay A.A., Takhmazyan K.K.1, Tayursky D.A., Tomina M.I. Use of vacuum systems for early implant-associated infection after decompression and stabilization surgery for lumbar spinal stenosis. *Hirurgiâ pozvonochnika (Spine Surgery)*. 2021; 18(3): 53–60 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14531/ss2021.3.53-60
 50. Starkov Yu.G., Vybornyĭ M.I., Ruchkin D.V., Djan-tukhanova S.V., Zamolodchikov R.D., Vorobeve E.A. Endoscopic treatment of esophageal anastomotic leakage using vacuum-assisted closure system. *Khirurgiya*. 2019; 10: 13–20 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/hirurgia201910113
 51. Singh D., Chopra K., Sabino J., Brown E. Practical Things You Should Know about Wound Healing and Vacuum-Assisted Closure Management. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2020; 145(4): 839e–854e. DOI: 10.1097/prs.0000000000006652
 52. Cherkasov M.F., Galashokyan K.M., Lukash A.I., Startsev Y.M., Cherkasov D.M., Pomazkov A.A., Melikova S.G., Sorokina V.A., Sholokhova V.R., Volokhova N.V., Lobacheva O.I. Treatment of various etiology wounds with vac-therapy. *Modern Problems of Science and Education*. 2019; 6: 136 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17513/spno.29337
 53. Aycart M.A., Eble D.J., Ross K.M., Orgill DP. Mechanisms of Action of Instillation and Dwell Negative Pressure Wound Therapy with Case Reports of Clinical Applications. *Cureus*. 2018; 10(9): e3377. DOI: 10.7759/cureus.3377
 54. Zavrazhnov A.A., Shelamov I.V., Argunov A.V. The results of treatment of children with wound injury in different localization. *Wounds and Wound Infections. The Prof. B.M. Kostyuchenok Journal*. 2016; 3(2): 31–36 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-2-31-36
 55. Pesonen L.O., Halloran B.G., Aziz A. Prophylactic Groin Wound Vacuum-assisted Therapy in Vascular Surgery Patients at Enhanced Risk for Postoperative Wound Infection. *Ann. Vasc. Surg.* 2018; 46: 127–133. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.07.009
 56. Kozlov Yu.A., Novozhilov V.A. Vacuum-assisted wound care in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2014; 4(3): 71–75 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/psaic62
 57. Rasool A., Bashir S.A., Ahmad P.A., Bijli A.H., Baba U.F., Yasir M., Wani A.H. Management of Wounds with Exposed Bones or Tendons in Children by Vacuum-Assisted Closure Therapy: A Prospective Study. *Indian J. Plast. Surg.* 2020; 53(1): 97–104. DOI: 10.1055/s-0039-3400192

58. El-Sabbagh A.H. Negative pressure wound therapy: An update. *Chin. J. Traumatol.* 2017; 20(2): 103–107. DOI: 10.1016/j.cjtee.2016.09.004
59. Cherdantsev D.V., Pervova O.V., Trophimovich Yu.G., Popov A.E., Shapkina V.A., Takhtobin E.G., Narkevich A.N. Possibilities of improving the efficiency of perioperative sanitation of abdominal cavity at peritonitis. *Siberian Medical Review.* 2018; 1: 20–26 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20333/2500136-2018-1-20-26
60. Stavchikov E.L., Zinovkin I.V., Marochkov A.V. C-reactive protein as a criterion of treatment efficacy of patients with purulent-necrotic soft tissue infections by means of vacuum therapy. *Vestnik of Vitebsk State Medical University.* 2020; 19(6): 92–98 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22263/2312-4156.2020.6.92

ВКЛАД АВТОРОВ

Федюшкин В.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; подготовка, создание опубликованной работы, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Барышев А.Г.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Fedyushkin V.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; preparation and creation of final work; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparation and creation of published work with data visualisation and display.

Barishev A.G.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Федюшкин Владимир Владимирович* — врач-хирург государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Динская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; аспирант кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: vladimirkkb1@mail.ru, тел.: +7 (918) 246-31-61;

ул. Черкасская, 43, кв. 205, г. Краснодар, 350901, Россия.

Vladimir V. Fedyushkin* — Surgeon, Dinskaya Central District Hospital; Postgraduate Student, Chair of Surgery No. 1, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: vladimirkkb1@mail.ru, tel.: +7 (918) 246-31-61;

Cherkasskaya str., 43, apt. 205, Krasnodar, 350901, Russia.

Барышев Александр Геннадьевич — доктор медицинских наук, доцент; заместитель главного врача по хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; заведующий кафедрой хирургии № 1 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Aleksandr G. Barishev — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Chief Physician for Surgery, Territorial Clinical Hospital No. 1 Research Institute named after Prof. S.V. Ochapovsky; Head of Chair of Surgery No. 1, Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ КАДЕ АЗАМАТА ХАЛИДОВИЧА TO THE 75TH BIRTHDAY ANNIVERSARY



16 октября года исполнилось 75 лет со дня рождения Азамата Халидовича Каде — доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет», «Заслуженного работника России», «Заслуженного деятеля науки Республики Адыгея», «Заслуженного деятеля науки Кубани», награжденного медалью «За выдающийся вклад в развитие Кубани» III степени.

Каде Азамат Халидович родился 16 октября 1946 года в г. Майкопе, Республика Адыгея. В 1964 году окончил среднюю школу № 54 в г. Краснодаре. В том же году поступил в Кубанский государственный медицинский институт им. Красной Армии.

В 1970 году окончил с отличием его лечебный факультет. В том же году поступил в аспирантуру при кафедре нормальной физиологии, на которой начал заниматься научной работой еще студентом 2-го курса (в 1965 году). К окончанию института имел 5 опубликованных научных работ. С 1967 по 1970 год являлся председателем Студенческого научного общества им. профессора Н. П. Пятницкого Кубанского государственного медицинского института им. Красной Армии.

Кандидатская диссертация «К механизму изменения двигательного акта при локальном охлаждении сенсомоторных центров коры мозга», выполнявшаяся под руководством заслуженного деятеля науки РСФСР, профессора П. М. Старкова, посвящена проблемам влияния гипотермии на центральную нервную систему, защищена на диссертационном совете Кубанского государственного медицинского института им. Красной Армии 11 апреля 1974 года.

В 1988 году Ученым советом Кубанского государственного медицинского института им. Крас-

ной Армии избран заведующим кафедрой патологической физиологии. Кафедру возглавляет по настоящее время. С этого же года стал членом Ученого совета Кубанского государственного медицинского института им. Красной Армии (ныне — ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

В 1990 году А. Х. Каде присвоено ученое звание доцента. В 1991 году в диссертационном совете Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР успешно защищена докторская диссертация на тему «Функциональная организация центральных симпатических влияний на сердце». В 1992 году присвоено ученое звание профессора.

С 1996 года под руководством А. Х. Каде выполнены и защищены 32 кандидатские и 3 докторские диссертации.

В 2003 году стал автором (совместно с членом РАН, профессором П. А. Галенко-Ярошевским и канд. мед. наук А. Ю. Туровой) научного открытия «Явление морфофункциональной организации симпатизирующих структур вентролатеральной области продолговатого мозга, участвующих в регуляции деятельности сердца» № 232, зарегистрированного Российской академией естественных наук, Международной академией авторов научных открытий и изобретений, Международной ассоциацией авторов научных открытий.

В 2004 году в соавторстве с А. Х. Каде был проведен цикл работ «Научная разработка метода и аппаратуры для транскраниальной электростимуляции защитных механизмов мозга и их внедрение в широкую лечебную практику», который был удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, а сам Азамат Халидович стал лауреатом этой премии.

С 1992 по 2011 год избирался деканом лечебного факультета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава

России. С 1991 по 2011 год — член ректората и член Центрального методического совета. В течение многих лет сочетает научную и педагогическую работу с реальной помощью органам и учреждениям здравоохранения Краснодарского края как в подготовке квалифицированных кадров, так и в оказании консультативной помощи.

С 1992 года является членом диссертационного совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.014.01 при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, с 2001 года — заместитель председателя диссертационного совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.014.02 при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. В 1999–2000 гг. был членом диссертационного совета по защите диссертаций в Северо-Осетинской медицинской академии.

Много внимания и сил отдает преподавательской работе — читает лекции, готовит молодых преподавателей. Возглавляемая А.Х. Каде кафедра с 1999 года активно работает на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, участвует в подготовке ординаторов. Под руководством А.Х. Каде преподавание на кафедре ведется с учетом требований всех современных стандартов.

Под редакцией профессора А.Х. Каде издано 4 учебных пособия, краткий толковый словарь по патофизиологии, создано 6 рабочих тетрадей для практических занятий для студентов лечебного, стоматологического, педиатрического, медико-профилактического и фармацевтического факультетов по курсам «Патологическая физиология», «Иммунология. Клиническая иммунология», «Физиология и патология кожи», «Клиническая патологическая физиология». Под руко-

водством профессора А.Х. Каде создано более 50 учебных видеофильмов и презентаций.

Научные исследования на кафедре выполняются в рамках запланированной комплексной темы «ТЭС-терапия в лечебном и реабилитационном процессах при разных видах патологии». Результаты научных исследований внедряются в практическое здравоохранение и публикуются в центральной печати.

А.Х. Каде являлся членом профильной проблемной комиссии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, членом правления Общества патофизиологов Российской Федерации. С 2014 года — эксперт Российского научного фонда. Член редакционного совета журнала «Современные проблемы науки и образования».

В 2003 году ему присвоено звание «Заслуженный работник здравоохранения РФ», в 2004 году он удостоен звания «Заслуженный деятель науки Республики Адыгея», а 2006 году — «Заслуженный деятель науки Кубани». В 2016 году награжден медалью «За выдающийся вклад в развитие Кубани» III степени.

От всей души поздравляем уважаемого Азамата Халидовича с юбилеем!

Искренне желаем большого личного счастья, здоровья, неиссякаемой энергии, отличного настроения и удачи во всех делах и начинаниях.

*Ректорат и администрация
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России*

*Редакция журнала
«Кубанский научный медицинский вестник»*

*Коллектив кафедры общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России*

