

*Журнал Научное обозрение.
Медицинские науки
зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-57452*

Импакт-фактор РИНЦ – 0,676
Пятилетний импакт-фактор РИНЦ – 0,486

*Учредитель, издательство и редакция:
ООО НИЦ «Академия Естествознания»*

*Почтовый адрес: 105037, г. Москва, а/я 47
Адрес редакции и издателя: 410056, Саратовская
область, г. Саратов, ул. им. Чапаева В.И., д. 56*

**Founder, publisher and edition:
LLC SPC Academy of Natural History**

Post address: 105037, Moscow, p.o. box 47
**Editorial and publisher address: 410056,
Saratov region, Saratov, V.I. Chapaev Street, 56**

*Подписано в печать 29.10.2021
Дата выхода номера 30.11.2021
Формат 60×90 1/8*

*Типография
ООО НИЦ «Академия Естествознания»,
410035, Саратовская область,
г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5*

Signed in print 29.10.2021
Release date 30.11.2021
Format 60×90 8.1

**Typography
LLC SPC «Academy Of Natural History»
410035, Russia, Saratov region,
Saratov, 5 Mamontovoi str.**

Технический редактор Байгузова Л.М.

*Корректор Галенкина Е.С., Дудкина Н.А.
Тираж 1000 экз.
Распространение по свободной цене
Заказ НО 2021/5
© ООО НИЦ «Академия Естествознания»*

Журнал «НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ» выходил с 1894 по 1903 год в издательстве П.П. Сойкина. Главным редактором журнала был Михаил Михайлович Филиппов. В журнале публиковались работы Ленина, Плеханова, Циолковского, Менделеева, Бехтерева, Лесгафта и др.

Journal «Scientific Review» published from 1894 to 1903. P.P. Soykin was the publisher. Mikhail Filippov was the Editor in Chief. The journal published works of Lenin, Plekhanov, Tsiolkovsky, Mendeleev, Bekhterev, Lesgaft etc.



М.М. Филиппов (M.M. Philippov)

**С 2014 года издание журнала возобновлено
Академией Естествознания**

**From 2014 edition of the journal resumed
by Academy of Natural History**

**Главный редактор: к.м.н. Н.Ю. Стукова
Editor in Chief: N.Yu. Stukova**

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ • МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

SCIENTIFIC REVIEW • MEDICAL SCIENCES

www.science-education.ru

2021 г.



***В журнале представлены научные обзоры,
статьи проблемного
и научно-практического характера***

***The issue contains scientific reviews,
problem and practical scientific articles***

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., профессор Аверьянов С.В. (Уфа); д.м.н., профессор Аксенова В.А. (Москва); д.м.н., профессор Аллахвердиев А.Р. (Баку); д.м.н., профессор Ананьев В.Н. (Москва); д.м.н., профессор Бегайдарова Р.Х. (Караганда); д.м.н., профессор Белов Г.В. (Ош); д.м.н., профессор Бодиенкова Г.М. (Ангарск); д.м.н., профессор Вильянов В.Б. (Москва); д.м.н., профессор Гажва С.И. (Нижний Новгород); д.м.н., профессор Горбунков В.Я. (Ставрополь); д.м.н., профессор Дгебуадзе М.А. (Тбилиси); д.м.н., профессор Лепилин А.В. (Саратов); д.м.н., профессор Макарова В.И. (Архангельск); д.б.н. Петраш В.В. (Санкт-Петербург); д.б.н., профессор Тамбовцева Р.В. (Москва); д.б.н., профессор Тукшаитов Р.Х. (Казань); д.м.н., профессор Цымбалов О.В. (Краснодар)

СОДЕРЖАНИЕ
Медицинские науки (14.01.00, 14.02.00, 14.03.00)
СТАТЬЯ
**ФАКТОРЫ ПЕРФОРАЦИОННОГО РИСКА ПРИ ОСТРОМ АППЕНДИЦИТЕ
У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**
Сопуев А.А., Кудайбердиев З.К., Умурзаков О.А., Мамытов К.Н., Мамбетов А.К. 5
ОБЗОР
ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ И КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ
Байтелиева А.К., Чубаков Т.Ч. 12
СТАТЬЯ
ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ КОНТУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА
Мамытов М.М., Брысов К.Б., Турганбаев Б.Ж., Эсенбаев Э.И. 19
ОБЗОР
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА
Гечас А.А., Шалин В.В., Шалин В.А., Новиков А.А., Ляхова Л.Н. 24
СТАТЬЯ
**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КОРЬЮ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**
Макембаева Ж.И. 30
ОБЗОР
**МЕДИКО-САНИТАРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ ПРИ ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫХ
ПРОИСШЕСТВИЯХ В РФ**
Семенова Н.В., Карасева О.А., Ашвиц И.В., Фролов К.В. 38
ОБЗОР
**ТИАМИН-ЗАВИСИМАЯ МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ (TRMA)
ИЛИ СИНДРОМ РОДЖЕРСА**
Карасов И.А., Колесникова Ю.А. 43
СТАТЬЯ
ПНЕВМОНИИ ПРИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ПЕРМСКОМ КРАЕ
Шурыгин А.А., Макарова Е.А., Ширинкина А.Е. 49

CONTENTS
Medical sciences (14.01.00, 14.02.00, 14.03.00)
ARTICLE
 PERFORATION RISK FACTORS FOR ACUTE APPENDICITIS
 IN ELDERLY AND SENILE PEOPLE

Sopuev A.A., Kudayberdiev Z.K., Umurzakov O.A., Mamytov K.N., Mambetov A.K. 5
REVIEW

LATENT TUBERCULOSIS INFECTION AND CORONAVIRUS INFECTION

Baytelieva A.K., Chubakov T.Ch. 12
ARTICLE

SURGICAL TACTICS OF TREATMENT FOR SEVERE BRAIN CONTUSION

Mamytov M.M., Yrysov K.B., Turganbaev B.Zh., Esenbaev E.I. 19
REVIEW

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF SEPSIS DIAGNOSIS

Gechas A.A., Shalin V.V., Shalin V.A., Novikov A.A., Lyakhova L.N. 24
ARTICLE
 THE INCIDENCE OF MEASLES IN THE KYRGYZ REPUBLIC DURING
 THE COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION PANDEMIC

Makembaeva Zh.I. 30
REVIEW

HEALTH CARE FOR CHILDREN IN ROAD ACCIDENTS IN THE RUSSIAN FEDERATION

Semenova N.V., Karaseva O.A., Ashvits I.V., Frolov K.V. 38
REVIEW
 THIAMIN-RESPONSIVE MEGALOBlastic ANEMIA (TRMA) ALSO KNOWN
 AS ROGERS SYNDROME

Karasov I.A., Kolesnikova Yu.A. 43
ARTICLE
 COVID-19 PNEUMONIA IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS
 IN THE PERM REGION

Shurygin A.A., Makarova E.A., Shirinkina A.E. 49

СТАТЬЯ

УДК 616.346.2-002

ФАКТОРЫ ПЕРФОРАЦИОННОГО РИСКА ПРИ ОСТРОМ АППЕНДИЦИТЕ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹Сопуев А.А., ²Кудайбердиев З.К., ³Умурзаков О.А., ²Мамытов К.Н., ¹Мамбетов А.К.

¹*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева Минздрава и соцразвития КР, Бишкек, e-mail: sopuev@gmail.com;*

²*Национальный хирургический центр Минздрава и соцразвития КР, Бишкек, e-mail: turdalievtsyrgak@gmail.com;*

³*Ошская межобластная объединенная клиническая больница Минздрава и соцразвития КР, Ош, e-mail: syrgakb@list.ru*

Целью данного исследования явилось выявление факторов риска развития перфорации червеобразного отростка у пожилых пациентов с острым аппендицитом. Проведен анализ медицинских карт 186 пациентов старше 60 лет с острым аппендицитом. Пациенты были разделены на 2 группы: с перфоративным аппендицитом и с неперфоративным аппендицитом. Проведено сравнение между обеими группами в отношении демографии, клинической картины, времени дооперационной задержки, диагностики, пребывания в стационаре и послеоперационных осложнений. Клиническая оценка, ультразвуковое исследование и компьютерная томография были использованы для диагностики в перечисленном порядке. Среди исследуемых пациентов мужчин было 90, а женщин – 96. Перфоративный аппендицит имел место у 76 (40,9%) пациентов, 41 (54%) мужчин и 35 (46%) женщин. У 31,2% из всех пациентов успешная диагностика осуществлена только по клинической оценке пациента, 39,8% нуждались в УЗИ и 29% – в КТ. Из всех изученных факторов риска догоспитальная задержка пациента была наиболее важным фактором риска перфорации. Частота перфораций не зависела от наличия сопутствующих заболеваний или задержки в стационаре. Послеоперационные осложнения возникли у 39 (21,1%) пациентов, причем осложнения возникли в три раза чаще в группе с перфоративным аппендицитом. В группе с перфоративным аппендицитом в четырех случаях наступил летальный исход, в группе с неперфоративным аппендицитом летальный исход наступил в двух случаях. Острый аппендицит у пожилых пациентов является серьезным заболеванием, требующим ранней диагностики и лечения. Аппендикулярная перфорация увеличивает как летальность, так и количество осложнений. Все пожилые пациенты, поступившие в стационар с болями в животе, должны быть госпитализированы и тщательно обследованы. Раннее использование компьютерной томографии может в ряде случаев предотвратить хирургическое вмешательство.

Ключевые слова: острый аппендицит, перфорация червеобразного отростка, пожилые пациенты, аппендэктомия, осложнение, летальность

PERFORATION RISK FACTORS FOR ACUTE APPENDICITIS IN ELDERLY AND SENILE PEOPLE

¹Sopuev A.A., ²Kudayberdiev Z.K., ³Umurzakov O.A., ²Mamytov K.N., ¹Mambetov A.K.

¹*I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy of the Ministry of Health and Social Development of the Kyrgyz Republic, Bishkek, e-mail: sopuev@gmail.com;*

²*National Surgical Center of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, e-mail: turdalievtsyrgak@gmail.com;*

³*Osh Interregional Joint Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Osh, e-mail: syrgakb@list.ru*

The aim of the study is to identify risk factors for the development of perforation of the appendix in elderly patients with acute appendicitis. The medical records of 186 patients over 60 years of age with acute appendicitis were analyzed. The patients were divided into 2 groups: with perforated appendicitis and with non-perforated appendicitis. A comparison was made between both groups in terms of demography, clinical presentation, preoperative delay time, diagnosis, hospital stay, and postoperative complications. Clinical evaluation, ultrasound and CT were used for diagnosis. Among the patients, there were 90 men and 96 women. Perforated appendicitis occurred in 76 (40,9%) patients, 41 (54%) men and 35 (46%) women. In 31,2% of all patients, successful diagnosis was carried out only according to the patient's clinical assessment, 39,8% needed ultrasound and 29% needed CT. Of all the risk factors studied, prehospital patient retention was the most important risk factor for perforation. Postoperative complications occurred in 39 (21,1%) patients, and complications occurred three times more often in the group with perforated appendicitis. In the group with perforated appendicitis, a lethal outcome occurred in 4 cases, in the group with non-perforated appendicitis, a lethal outcome occurred in 2 cases. Acute appendicitis in elderly patients is a serious medical condition that requires early diagnosis and treatment. Appendicular perforation increases both mortality and complications. All elderly patients admitted to hospital with abdominal pain should be hospitalized and carefully examined. Early use of CT can sometimes prevent surgery.

Keywords: acute appendicitis, perforation of the appendix, elderly patients, appendectomy, complication, mortality

Острый аппендицит (ОА) по-прежнему является наиболее распространенной хирургической патологией брюшной полости с частотой в течение жизни 7–9%. Известно, что ОА превалирует в более молодых возрастных группах и только в 6–11% слу-

чаев это заболевание встречается у пожилого населения. Тем не менее заболеваемость в этой возрастной группе, по-видимому, растет из-за постепенного увеличения продолжительности жизни.

По сравнению с более молодой возрастной группой пациенты пожилого возраста больше страдают от основных заболеваний и вялых физиологических реакций организма, что приводит к более высокому уровню осложняемости и летальности [1, 2].

Кроме того, часто нетипичные проявления и промедление в обращении за медицинской помощью приводили к опозданиям в диагностике и лечении, что порождало высокую осложняемость и летальность [3]. Прогноз неосложненного аппендицита как в молодой, так и в старшей возрастных группах практически одинаков. Тем не менее перфорация резко ухудшает состояние, что приводит к более высоким показателям осложняемости и летальности [4].

Для улучшения клинического понимания факторов, приводящих к перфорации, и, по возможности, снижения ее частоты, мы рассмотрели медицинские карты всех наших пациентов в возрасте старше 60 лет с гистологически подтвержденным острым аппендицитом за последние 10 лет. Была определена частота перфораций червеобразного отростка и факторы, связанные с ней, включая демографические данные, задержку обращения за медицинской помощью, промедление с диагностикой и лечением, а также наличие сопутствующих заболеваний. Кроме того, мы изучили симптомы и физикальные данные, результаты лабораторных исследований и рентгенологического обследования, осложнения и послеоперационное течение.

Было проведено сравнение между группами пациентов с перфоративным и неперфоративным аппендицитом в отношении этих переменных. Кроме того, было проведено сравнение наших результатов с другим исследованием, которое было сделано в этом регионе 17 лет назад.

Материалы и методы исследования

Медицинские карты всех пациентов 60 лет и старше, которые перенесли аппендэктомию в Национальном хирургическом центре (НХЦ) Министерства здравоохранения Кыргызской Республики с 1 января 2010 г. по конец декабря 2019 г., были подвергнуты ретроспективному анализу. Это лечебное учреждение общей вместимостью 250 коек обслуживает регион с населением более 1,5 млн чел. НХЦ ведет ежедневный прием больных с острой хирургической патологией. Данные были собраны с по-

мощью компьютерной системы и хендмейд из реестра пациентов НХЦ.

Мы определили всех пациентов, которые подверглись аппендэктомии в течение вышеуказанного периода исследования. На индивидуальной основе и с помощью гистопатологических и оперативных отчетов мы исключили всех пациентов более молодого возраста или с симультанными аппендэктомиями в дополнение к пациентам с неполными медицинскими записями.

Была сформирована обзорная таблица для сбора и анализа информации о демографических данных пациента, первоначальной клинической картине и ее оценке, о наличии сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, гипертония, сердечные, респираторные или почечные заболевания и т.д.), о лабораторных исследованиях, радиологических исследованиях с акцентом на УЗИ и компьютерную томографию (КТ), а также был ли червеобразный отросток перфоративным или нет. Червеобразный отросток определялся как перфоративный на основании протоколов хирургических вмешательств и гистологических исследований.

В НХЦ пациентов с болями в животе обычно осматривал дежурный хирург приемного отделения. Постановка диагноза основывалась на анамнезе и клинических данных. Они были определены как лихорадка $> 38^{\circ}\text{C}$, лейкоцитоз $> 10^9/\text{л}$ и боль в правой нижней части живота. Решение использовать такие дополнительные методы исследования, как УЗИ или КТ, обычно принималось хирургом, результаты этих исследований интерпретировались сертифицированным специалистом. Окончательный диагноз острого аппендицита ставился на основании осмотра червеобразного отростка и окружающих тканей, выраженности воспалительных явлений и отека, а также наличия или отсутствия внутрибрюшной свободной жидкости. КТ-исследование обычно применялось в тех случаях, когда клиническая оценка и УЗИ были неубедительными. После постановки диагноза острого аппендицита пациентам проводили внутривенную инъекцию антибиотика широкого спектра действия, воздействующего на аэробные и анаэробные микроорганизмы, и готовили к операции. Открытая аппендэктомию у всех пациентов проводилась через разрезы McBurney, по средней или правой параректальной линии. До настоящего времени ни лапароскопическая аппендэктомию, ни консервативное лечение не приняты для лечения острого аппендицита у пожилых пациентов в НХЦ.

Интервал времени от начала появления симптомов до момента регистрации в отде-

лении неотложной хирургии был закодирован в часах и определен как догоспитальная задержка пациента. Временной промежуток от момента регистрации в отделении неотложной хирургии до доставки в операционный зал был определен как задержка в лечебном учреждении и включало в себя время до постановки диагноза и время ожидания операции.

Пациенты с ОА старше 60 лет в проведенном исследовании были разделены на 2 группы: группа с перфоративным ОА (ГПАО) и группа с неперфоративным ОА (ГНОА). Сравнение между показателями пациентов в этих группах было сделано в отношении демографических данных, клинических проявлений, лабораторно-инструментальных исследований, догоспитальной задержки, задержки в лечебном учреждении, послеоперационного пребывания в стационаре и осложнений. Также было проведено сравнение частоты перфоративного аппендицита между нашим настоящим исследованием и другой работой, которая была сделана 17 лет назад в этом регионе.

Для статистического анализа использовалась компьютерная программа «Статистический пакет для социальных наук» (SPSS 16). Р – Значение < 0,05 считалось статистически значимым при сравнении переменных.

Этическое одобрение было получено от Этического комитета НХЦ.

Результаты исследования и их обсуждение

В общей сложности 186 пациентов старше 60 лет с гистопатологически под-

твержденным ОА в период с января 2016 г. по декабрь 2020 г. были проанализированы ретроспективно. В исследование вошли 90 мужчин и 96 женщин, средний возраст которых составил $63,7 \pm 2,8$ года (диапазон 60–95 лет). 154 (82,7%) пациента были в возрасте 60–69 лет, 23 (12,4%) – в возрастной группе 70–79 лет, 8 (4,4%) пациентов в возрасте 80–89 лет и только одному пациенту было 95 лет. 76 (40,9%) пациентов оказались с перфоративным аппендицитом, из которых было 41 (54%) мужчины и 35 (46%) женщин (табл. 1).

Из всех пациентов у 80 (43%) имели место сопутствующие хронические заболевания: гипертоническая болезнь у 24 (12,9%) пациентов, хронические сердечные заболевания у 22 (11,8%) пациентов, сахарный диабет у 23 (12,4%) пациентов, хроническая обструктивная болезнь дыхательных путей у 7 (3,8%) пациентов, терминальная стадия почечной недостаточности у 4 (2,2%) пациентов и злокачественные заболевания у 2 (1,1%) пациентов. Не было выявлено достоверных статистических различий между риском перфорации и наличием сопутствующих заболеваний (табл. 1).

В части, касающейся задержки оказания квалифицированной медицинской помощи (табл. 2), пациенты в ГПАО имели значительно более длительную догоспитальную задержку, чем пациенты в ГНОА (82,1 ч и 49,4 ч соответственно) со значением < 0,0001 р-значения. В то же время не было выявлено статистически значимой разницы между двумя группами пациентов в отношении задержки операции в стационаре (р-значение 0,3291) (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика пациентов, сопутствующие заболевания и послеоперационные осложнения

Переменный показатель	Всего исследованных	Перфоративный аппендицит	Неперфоративный аппендицит	Послеоперационные осложнения
	100%	41%	59%	21,1%
Возраст	$63,7 \pm 2,8$ года	$65,3 \pm 2,7$ года	$62,9 \pm 2,6$ года	$64,6 \pm 2,9$ года
Мужчины	48,4%	54%	44,5%	61,5%
Женщины	51,6%	46%	55,5%	38,5%
Сопутствующие заболевания	43%	55,3%	34,6%	74,4%
Сахарный диабет	12,4%	15,8%	10,0%	18,0%
Гипертония	12,9%	13,2%	12,7%	18,0%
Сердечные заболевания	11,8%	9,2%	16,4%	18,0%
Заболевания легких	3,8%	2,6%	5,5%	10,3%
Почечные заболевания	2,2%	2,6%	1,8%	7,7%
Злокачественные новообразования	1,1%	2,6%	0,9%	5,0%

Таблица 2

Задержка хирургического вмешательства и среднее послеоперационное пребывание в стационаре

Переменный показатель	ГПОА	ГНОА	Р-значение
	n = (76)	n = (110)	
Средняя отсрочка хирургического лечения			
Задержка до госпитализации	82,1 ± 21,5 ч	49,4 ± 15,2 ч	< 0,0001 *
Задержка в стационаре	19,9 ± 5,3 ч	18,9 ± 5,5 ч	0,3291
Послеоперационное пребывание в стационаре	11,4 ± 6,3 суток	8,2 ± 3,1 суток	< 0,0001 *

1 – * Результат значительный.

Таблица 3

Сравнительная характеристика клинической картины в группах с острым перфоративным и неперфоративным аппендицитом

Переменный показатель	Общее	ГПОА	ГНОА	Р
Мигрирующая боль (Симптом Кохера)	87 (46,8%)	51 (58,6%)	36 (41,4%)	< 0,0001*
Анорексия	138 (74,2%)	59 (77,6%)	79 (71,8%)	0,3588
Тошнота и рвота	106 (57,0%)	33 (43,4%)	73 (66,4%)	0,0004*
Болезненность в правой нижней части живота	156 (83,9%)	57 (75%)	100 (90,9%)	0,0018*
Симптом Щёткина – Блюмберга	139 (74,7%)	61 (80,3%)	78 (70,9%)	0,1125
Гипертермия ≥ 38 °С	76 (40,9%)	39 (51,3%)	37 (33,6%)	0,0145*
Лейкоцитоз в крови	117 (62,9%)	54 (71,1%)	63 (57,3%)	0,0304*
Лейкоцитарный сдвиг влево	138 (74,2%)	71 (93,4%)	67 (60,9%)	<0,0001*

* – Результат достоверный

В части, касающейся клинической картины, все пациенты жаловались на боли в животе. Однако типичная мигрирующая боль, которая начинается в эпигастрии или вокруг пупка и смещается позже в правую подвздошную область живота (симптом Кохера), имела место только у 87 (46,8%) пациентов, у 51 (58,6%) пациента в ГНОА и у 36 (41,4%) в ГПОА. Анорексия присутствовала у 74,2% пациентов, но она не оказывала содействие в дифференцировании между ГПОА и ГНОА. Тошнота и рвота присутствовали у 57,0% пациентов и были более выраженными в ГНОА (табл. 3).

У 40,9% пациентов имело место повышение температуры тела при поступлении (≥38 °С). Лихорадка чаще наблюдалась в ГПОА (50,9–34,2%). Локальная болезненность в правой нижней части живота присутствовала у 83,9% всех пациентов, у 90,9% пациентов с неперфоративным аппендицитом по сравнению с 75% у больных с перфоративным аппендицитом. Хотя чувствительность к симптому Щёткина – Блюмберга была обнаружена у 74,7% пациентов, но определение этого симптома неэффективно при размежевании на исследуемые формы ОА (табл. 3).

Увеличение количества лейкоцитов >10⁹ л имело место у 117 (62,9%) больных из всех пациентов, поступивших в стационар. В группе с перфоративным аппендицитом у 54 (71,1%) пациентов был высокий лейкоцитоз (у 93,4% пациентов из них

имелось смещение влево) по сравнению с 63 (57,3%) пациентами (у 60,9% пациентов из них имелось смещение влево) в группе с неперфоративным аппендицитом (табл. 3).

Клиническая оценка, УЗИ и КТ были использованы в этой очередности для диагностики ОА. Из всех пациентов 31,2% точных диагнозов было поставлено с помощью клинической оценки больного, дополнительно с помощью УЗИ ОА диагностирован еще у 39,8% больных, а у остальных 29% ОА был диагностирован с помощью КТ (табл. 4). Несмотря на то, что не имелось возможности расчёта чувствительности и специфичности для каждого из перечисленных диагностических тестов, ввиду изучения только положительных случаев, мы обнаружили, что при использовании КТ не было ложноположительных результатов.

Таблица 4

Сравнительная характеристика диагностических инструментов у пациентов с острым аппендицитом

Диагностические инструменты	Общее количество	ГПОА	ГНОА
	n = 186 (100%)	n = 76 (40,9%)	n = 110 (59,1%)
Клиническая оценка	86	38	48
УЗИ	74	28	46
КТ	26	10	16

Хирургический доступ McBurney был использован у 146 пациентов, а нижнесрединный разрез – у 40 пациентов.

Послеоперационные осложнения наблюдались у 39 (21,1%) пациентов. Осложнения возникали почти в три раза чаще у пациентов с перфоративным аппендицитом по сравнению с ГНОА, 29 (74,4%) и 10 (25,6%) соответственно (табл. 1). У 4 пациентов произошло расхождение краев раны передней брюшной стенки, в 7 других случаях имел место продолжающийся перитонит с образованием интраабдоминальных экссудативных скоплений (ИАЭС) (6 случаев в ГПОА, кроме одного). У других 19 пациентов в обеих группах имела место раневая инфекция, в 18 случаев из них антибактериальное лечение, санация и перевязки послеоперационной раны имели успех. Другие осложнения, такие как почечная недостаточность, инфекция грудной клетки и дыхательная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, были отмечены в обеих группах.

Летальность составила 3% (6 человек), из них четверо из ГПОА, двое из группы пациентов из ГНОА.

В ГПОА у двух больных развились множественные внутрибрюшные абсцессы. В обоих случаях все закончилось летальным исходом в результате неконтролируемого сепсиса. У одного пациента из четырех в этой группе имела место лимфома, по поводу которой он получал химиотерапевтическое лечение, однако наступил летальный исход от двухсторонней атипичной пневмонии. Другой пациент страдал сердечно-сосудистой патологией и скончался от застойной сердечной недостаточности.

В ГНОА один больной умер от неконтролируемого внутрибрюшного сепсиса, а другой – от обширного инфаркта миокарда. Как и ожидалось, пребывание в стационаре было более длительным в ГПОА ($11,4 \pm 6,3$ и $8,2 \pm 3,1$ дня в ГПОА и в ГНОА соответственно) (табл. 2).

ОА продолжает оставаться наиболее частой причиной хирургических вмешательств в брюшной полости. Считалось, что это заболевание чаще встречается в молодом возрасте. Однако в последние десятилетия происходит увеличение частоты ОА у пожилых людей, что связано, по-видимому, с ростом продолжительности жизни населения [1, 2, 5].

Острый перфоративный аппендицит встречается в 20–25% случаев, у пациентов старше 60 лет процент перфораций червеобразного отростка при ОА увеличивается до 33–71% [6, 7]. Предположительно причинами высокого уровня перфораций являются

поздние и нетипичные проявления заболевания, запоздавшая диагностика и задержка хирургического вмешательства, наличие сопутствующих заболеваний и возрастные физиологические изменения [1, 2, 8]. В проведенном нами исследовании ОА, осложнившийся перфорацией, имел место у 76 (40,9%) больных, что соответствует результатам в других научных сообщениях [1, 3]. Кроме того, нами не было обнаружено гендерных различий при перфорации (41 (54%) мужчина, 35 (46%) женщин). Хотя у 92 (43%) пациентов имели место клинически проявляющиеся сопутствующие заболевания, риск перфорации, по-видимому, не зависел от их наличия (табл. 1). Эти результаты соответствовали выводам Weinandt M. et al. [7].

Многие авторы считают, что причиной более высокой частоты перфораций у пожилых людей является догоспитальная задержка пациента [2, 3, 6]. Наше исследование показало, что частота перфораций при ОА отчетливо коррелировала с запоздалым обращением за медицинской помощью (догоспитальная задержка). Такая корреляция отсутствовала при задержке постановки диагноза и хирургического вмешательства в стационаре.

Как сообщается в некоторых исследованиях, основной симптомокомплекс, состоящий из боли в правой подвздошной области живота, повышения температуры тела и лейкоцитоза у пациентов старше 60 лет, имеет место не более чем в 25% случаев [1, 7]. Однако все обратившиеся пациенты с ОА жаловались на боли в животе.

Мигрирующая из эпигастрия в правую подвздошную область боль, характерная для ОА, в нашем исследовании наблюдалась лишь у 46,8% пациентов. Более постоянным диагностическим признаком ОА явилась локализованная болезненность в правой нижней части живота, которая присутствовала в 83,9% случаев.

У 41,1% из всех обследованных пациентов имело место повышение температуры тела более 38 °С. Причем в ГПОА таких пациентов было намного больше (табл. 3).

Кроме того, установлено, что лейкоцитоз в общем анализе крови имел место у 62,9% от общего числа пациентов, у 74,4% из них наблюдался сдвиг влево. Показатели лейкоцитоза были выше в ГПОА, поскольку у 71,1% пациентов из этой группы был высокий уровень лейкоцитоза, у 94,4% из них со сдвигом влево (табл. 3). Такие показатели согласуются с результатами других исследований [5, 7].

На сегодняшний день разработан ряд методов клинической оценки результатов обследования, которые используются при ди-

агностике ОА, например шкалы Alvarado, Harband и Lintul. Такие клинические системы оценки в основном показывают более высокие показатели коэффициента правдоподобия (Likelihood ratios, LRs) в отличие от отдельных симптомов или признаков самих по себе. Тем не менее они не имеют соответствующей селективной или прогностической эффективности для регулярного их использования независимо от других методов диагностики ОА. Эти методы клинической оценки результатов обследования применялись для решения вопроса о проведении дальнейших лучевых исследований и определения тактики клинического ведения пациентов. Политика наших лечебных учреждений до сих пор не предусматривает использования какой-либо системы подсчета очков [9, 10].

Диагностический опыт и улучшение диагностических средств (УЗИ, КТ) способствовали улучшению диагностики у пациентов с подозрением на ОА. УЗИ нередко способствует диагностике ОА. При УЗИ также имеется возможность обнаружения свободной жидкости в полости малого таза. Однако этот доступный метод зависит от опыта врача, конституции пациента и сотрудничества от обследуемого. Применение КТ у пациентов с подозрением на ОА дает возможность повышения точности диагностики и снижения частоты напрасных хирургических вмешательств. По результатам последних исследований КТ показывает высокую чувствительность (91–99%) при ОА у пациентов этой возрастной группы. При более раннем использовании КТ частота перфораций червеобразного отростка снизилась за последние 20 лет с 72% до 51% [1, 11]. В нашем исследовании КТ использовалась только у пациентов с неоднозначными диагностическими результатами повторных клинических осмотров и УЗИ. Нами не производилось расчёта чувствительности и специфичности клинического обследования, УЗИ и КТ, потому что это не представлялось возможным, так как изучались только положительные случаи. Тем не менее при использовании КТ не обнаружены ложноположительные результаты.

У пациентов пожилого возраста аппендэктомия имеет более высокий риск осложнения и летальности. Риск осложнения и летальности, по оценкам многих исследователей, у них составляет около 70% по сравнению с 1% у пациентов более молодого возраста [3, 4].

Мы в своем исследовании получили 21,1% послеоперационных осложнений. Это ниже, чем 26–55% послеоперацион-

ных осложнений, о которых сообщают другие авторы. Ожидаемо количество осложнений в ГПОА превышало количество осложнений в ГНОА примерно в 3 раза. Этот результат согласуется с несколькими другими исследованиями, которые показали, что перфорация сама по себе является существенным прогностическим фактором послеоперационной осложняемости у пожилых пациентов с ОА [1, 4, 5].

Летальность у пожилых пациентов при перфоративном аппендиците составляла 2,3–10%. Летальность часто связана с септическими осложнениями, усугубленными сопутствующими заболеваниями пациента [1, 2].

Летальные исходы в проведенном нами исследовании имели место в 6 (3%) случаях, из которых 4 в ГПОА и 2 в ГНОА. Септические осложнения явились причиной летального исхода у трех пациентов, респираторные и сердечно-сосудистые причины также у трех пациентов.

Продолжительность пребывания в стационаре у пожилых пациентов, как правило, больше по сравнению с более молодыми возрастными группами. В большинстве случаев это было связано с более высокой осложняемостью, продолжительной антибиотикотерапией, лечением сопутствующих заболеваний и различными социальными проблемами [5, 7, 8]. В нашем исследовании количество койко-дней у пациентов с перфоративным ОА было равно $11,4 \pm 6,3$, а при неперфоративном ОА $8,2 \pm 3,1$, что согласуется с этими исследованиями.

При сравнении результатов нашего исследования с результатами исследования, которое было проведено в нашем регионе 17 лет назад [12], было обнаружено, что частота перфоративного ОА не снизилась за эти годы, вопреки улучшению программ здравоохранения и распространению новых диагностических методов. Это связано с недооценкой серьезности болей в животе в этой возрастной группе как пациентами, так и сотрудниками первичной медико-санитарной помощи.

Естественно, имеются и другие факторы, влияющие на результаты лечения ОА, но они специально не изучались в нашем исследовании, хотя имели отношение к выбору лечебной тактики в случаях ОА.

В настоящее время часто отмечают плюсы лапароскопической хирургии в сравнении с открытой техникой по отношению к уменьшению послеоперационной боли, к периодам пребывания в стационаре и нетрудоспособности, к количеству раневых осложнений. Однако появилась информация, что лапароскопическая операция

у пожилого пациента с осложненным ОА увеличивает время хирургического вмешательства, коэффициент конверсии в открытый доступ и количество койко-дней [5, 8, 13]. Тем не менее открытая и лапароскопическая аппендэктомия обладают аналогичными достоинствами: небольшой разрез, низкая осложняемость, короткое пребывание в стационаре и быстрое восстановление трудоспособности [13]. Это затрудняет выбор метода хирургического вмешательства.

Несмотря на то, что аппендэктомия считается стандартным методом лечения ОА в течение более 100 лет, за последнее десятилетие в литературе появился ряд сообщений, описывающих неоперативное лечение острого неосложненного аппендицита. Консервативное лечение ОА, которое состоит из нулевого приема внутрь, внутривенных инфузий растворов и антибиотиков широкого спектра действия, оказалось эффективным, причем с менее выраженным болевым синдромом. Однако при консервативном лечении ОА имела место высокая частота рецидивов заболевания, что должно отождествляться с послеоперационными осложнениями вследствие аппендэктомии. Современная информация, касающаяся нехирургического лечения ОА вполне показательна, но все же допустить, что это альтернативный вариант лечения, пока еще рано [15]. Поэтому консервативное лечение ОА у лиц пожилого и старческого возраста требует дальнейшего всестороннего изучения.

Заключение

ОА, несомненно, следует иметь в виду при дифференциальной диагностике болей в животе у пожилых пациентов.

Поздние обращения за медицинской помощью в лечебные учреждения влекут за собой рост количества перфораций червеобразного отростка и послеоперационных осложнений.

Для всех пожилых пациентов с болями в животе должны быть созданы условия для тщательного осмотра и обследования. Раннее использование компьютерной томографии может предотвратить напрасное хирургическое вмешательство.

Список литературы

1. Omari A.H., Khammash M.R., Qasaimeh G.R., Sham-mari A.K., Yaseen M.K., Hammori S.K. Acute appendicitis in

the elderly: risk factors for perforation. *World J Emerg Surg.* 2014. No. 1. P. 6. DOI: 10.1186/1749-7922-9-6.

2. Calis H. Morbidity and Mortality in Appendicitis in the Elderly. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018. Vol. 28. No. 11. P. 875–878. DOI: 10.29271/jcpsp.2018.11.875.

3. Dhillon N.K., Barmparas G., Lin T.L., Alban R.F., Melo N., Yang A.R., Margulies D.R., Ley E.J. Unexpected complicated appendicitis in the elderly diagnosed with acute appendicitis. *Am J Surg.* 2019. Vol. 218. No. 6. P. 1219–1222. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.08.013.

4. Westfall K.M., Charles A.G. Risk of Perforation in the Era of Nonemergent Management for Acute Appendicitis. *Am Surg.* 2019. Vol. 85. No. 11. P. 1209–1212.

5. Segev L., Keidar A., Schrier I., Rayman S., Wasserberg N., Sadot E. Acute appendicitis in the elderly in the twenty-first century. *J Gastrointest Surg.* 2015. Vol. 19. No. 4. P. 730–735. DOI: 10.1007/s11605-014-2716-9.

6. Hanson K.A., Jacob D., Alhaj Saleh A., Dissanaik S. In-hospital perforation risk in acute appendicitis: Age matters. *Am J Surg.* 2020. Vol. 219. No. 1. P. 65–70. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.05.015.

7. Weinandt M., Godiris-Petit G., Menegaux F., Chereau N., Lupinacci R.M. Appendicitis is a Severe Disease in Elderly Patients: A Twenty-Year Audit. *JSLs.* 2020. Vol. 24. No. 3. e2020.00046. DOI: 10.4293/JSLs.2020.00046.

8. Dowgiało-Wnukiewicz N., Kozera P., Wójcik W., Lech P., Rymkiewicz P., Michalik M. Surgical treatment of acute appendicitis in older patients. *Pol Przegl Chir.* 2019. Vol. 91. No. 2. P. 12–15. DOI: 10.5604/01.3001.0012.8556.

9. Deiters A., Drozd A., Parikh P., Markert R., Shim J.K. Use of the Alvarado Score in Elderly Patients with Complicated and Uncomplicated Appendicitis. *Am Surg.* 2019. Vol. 85. No. 4. P. 397–402. [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043201/> (date of access: 24.07.2021).

10. Schatsko A., Brown R., Reid T., Adams S., Alger A., Charles A. The Utility of the Alvarado Score in the Diagnosis of Acute Appendicitis in the Elderly. *Am Surg.* 2017. Vol. 83. No. 7. P. 793–798. [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738954/> (date of access: 24.07.2021).

11. Benedetto G., Ferrer Puchol M.D., Llavata Solaz A. Suspicion of acute appendicitis in adults. The value of ultrasound in our hospital. *Radiologia.* 2019. Vol. 61. No. 1. P. 51–59. DOI: 10.1016/j.rx.2018.08.007.

12. Люст В.И., Игисинов Н.С., Кожакметов С.К., Абду-ов М.К., Жумажанов Н.М., Биханов Н.А., Толеубаев М.Т. Оценка изменений показателей неотложной хирургии при острых заболеваниях брюшной полости в городе Астана (В сравнении 1998 г. с 2018 г.). *Медицина (Алматы).* 2019. Т. 210. № 12. С. 24–28. DOI: 10.31082/1728-452X-2019-210-12-24-28.

13. Yang J., Yu K., Li W., Si X., Zhang J., Wu W., Cao Y. Laparoscopic Appendectomy for Complicated Acute Appendicitis in the Elderly: A Single-center Experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2017. Vol. 27. No. 5. P. 366–368. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000447.

14. Сопуев А.А., Туташев А.С., Калжикеев А.М., Исков М.Б., Кудайбердиев З.К. Особенности клиники, диагностики и лечения острого аппендицита у беременных // *Проблемы современной науки и образования.* 2016. № 11 (53). С. 121–124. [Электронный ресурс]. URL: <http://ipi.ru/images/PDF/2016/53/PMSE-11-53.pdf> (дата обращения: 24.07.2021).

15. Flum D.R. Clinical practice. Acute appendicitis--appendectomy or the «antibiotics first» strategy. *N Engl J Med.* 2015. Vol. 372. No. 20. P. 1937–43. DOI: 10.1056/NEJMc1215006.

ОБЗОР

УДК 616-002.5-07:578.834.1(575.2)

**ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ
И КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ****¹Байтелиева А.К., ²Чубаков Т.Ч.**¹*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
Бишкек, e-mail: altynai_baiteliyeva@mail.ru;*²*Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки
и повышения квалификации имени С.Б. Даниярова, Бишкек*

С началом пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) отмечаются колоссальные последствия в области здравоохранения и в социально-экономической сфере. Ожидаются среднесрочные и долгосрочные последствия после пандемии, даже после того как коронавирусной инфекции придет конец. В контексте глобальной эпидемии туберкулеза пандемия COVID-19 угрожает свести на нет достигнутый за последнее время прогресс в выполнении приоритетных задач в области борьбы с туберкулезом. В этом обзоре литературы рассматриваются доступные научные статьи, обзоры, отчеты, клинические данные и другие информационные материалы, касающиеся проблем сочетания туберкулеза и коронавирусной инфекции, включая вопросы взаимосвязи между латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) и COVID-19. Проанализированы риск развития и взаимосвязь между латентной туберкулезной инфекцией и COVID-19 на основе новых мировых литературных данных. Отражены частота обнаружения латентной туберкулезной инфекции у пациентов, страдающих COVID-19, и, наоборот, частота развития коронавирусной инфекции на фоне ЛТИ. На основании данных мировой литературы обобщены и анализированы вопросы взаимовлияния сочетанных инфекций с акцентом на иммунологические изменения, преобразования и сдвиги организма. Подчеркнуто, что в настоящее время в вопросах взаимовлияний двух инфекций существует очень много нерешенных положений и случаев, которые нуждаются в дальнейшем детальном исследовании.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, коронавирусная инфекция, инфицированность, COVID-19

LATENT TUBERCULOSIS INFECTION AND CORONAVIRUS INFECTION**¹Baytelieva A.K., ²Chubakov T.Ch.**¹*Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: altynai_baiteliyeva@mail.ru;*²*Kyrgyz State Medical Institute for Retraining and Further Training named after S.B. Daniyarov, Bishkek*

With the onset of the coronavirus infection (COVID-19) pandemic, the health and socioeconomic impacts are enormous. Medium to long-term effects are expected after the pandemic, even after the coronavirus infection ends. In the context of the global tuberculosis epidemic, the COVID-19 pandemic threatens to undo recent progress in meeting priority tuberculosis targets. This literature review examines the available scientific articles, reviews, reports, clinical data and other information materials related to the combination of tuberculosis and coronavirus infection, including the relationship between latent tuberculosis infection (LTI) and COVID-19. The risk of development and the relationship between latent tuberculosis infection and COVID-19 are analyzed based on new world literature data. The frequency of detection of latent tuberculosis infection in patients with COVID-19, and vice versa, the incidence of coronavirus infection in the presence of LTBI are reflected. On the basis of the data of the world literature, the issues of the mutual influence of combined infections with an emphasis on immunological changes, transformations and changes in the body are summarized and analyzed. It was emphasized that at present there are a lot of unresolved provisions and cases in matters of mutual influence of two infections that require further detailed research.

Keywords: latent tuberculosis infection, coronavirus infection, infection, COVID-19

Цель работы – провести анализ взаимовлияния коронавирусной инфекции и латентной туберкулезной инфекции.

Нам проведен поиск в электронных базах данных PubMed, MEDLINE, Scopus, Google Scholar на предмет исследований, опубликованных за период до августа 2021 г.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2019 г., в мире туберкулезом заболели 10 млн чел., включая 5,6 млн мужчин, 3,2 млн женщин и 1,2 млн детей. По расчетам ежегодно в мире 1 млн детей заболевает туберкуле-

зом. Снижение уровня заболеваемости в период с 2015 по 2019 г. составило 9%, а глобальная цель на 2030 г. составляет 80% [1].

Латентная туберкулезная инфекция – состояние стойкого иммунного ответа, вызванного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, при отсутствии клинических проявлений активной формы ТБ. Не существует «золотого стандарта» диагностики, позволяющего прямым методом выявлять у людей инфекцию, вызванную *Mycobacterium tuberculosis*. У подавляющего большинства инфицированных лиц нет признаков или симптомов

туберкулеза, но есть риск развития его активной формы [2]. ЛТИ имеет 10% вероятность прогрессирования в активное заболевание туберкулезом, 5% в течение первых двух лет приобретения инфекции и 5% в течение остальной части жизни человека. Из математических моделей было сообщено, что примерно 30% населения во всем мире являются носителями ЛТИ [3]. Выявление лиц с ЛТИ и постановка лиц, подверженных риску развития активного туберкулеза, на профилактическое лечение имеет решающее значение для устранения заболевания [4].

С конца 2019 г. пандемия коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) вызвала колоссальные последствия в области здравоохранения и в социально-экономической сфере. Даже после того, как некоторые из них будут сглажены или нивелированы, будут по-прежнему ощущаться среднесрочные и долгосрочные последствия. В контексте глобальной эпидемии туберкулеза пандемия COVID-19 угрожает свести на нет достигнутый за последнее время прогресс в выполнении глобальных задач в области борьбы с туберкулезом [5].

Во всем мире, по состоянию на 16:50 по центральноевропейскому летнему времени 1 сентября 2021 г. в ВОЗ был зарегистрирован 217 558 771 подтвержденный случай COVID-19, включая 4 517 240 случаев смерти. По состоянию на 1 сентября 2021 г. введено 5 272 630 490 доз вакцины.

Результаты исследования, проведенного в 2020 г., показали, что если в глобальном масштабе пандемия COVID-19 приведет к снижению на 25% ожидаемых уровней выявления туберкулеза в течение 6 месяцев, то можно ожидать роста смертности от туберкулеза на 26%, что вернет нас к уровням показателей смертности от туберкулеза среди населения земного шара, которые наблюдались в 2012 г. [6].

Официальные данные ВОЗ с начала пандемии показывают, что во многих странах с тяжелым бременем туберкулеза количество уведомлений о туберкулезе существенно сократилось в течение нескольких месяцев в 2020 г. Негативные последствия пандемии для основных услуг по борьбе с туберкулезом включают перераспределение человеческих, финансовых и других ресурсов из противотуберкулезных служб на борьбу с COVID-19. В Индии, Индонезии, Филиппинах и Южной Африке – четырех странах, на долю которых приходится 44% глобального бремени туберкулеза, – с января по июнь 2020 г. наблюдалось резкое сокращение уведомлений о новых случаях туберкулеза. По сравнению с аналогичным

шестимесячным периодом 2019 г., в Индии, Индонезии и Филиппинах этот показатель снизился на 25–30%. Моделирование дает основание полагать, что в период с 2020 по 2025 г. заболеваемость туберкулезом может вырасти более чем на 1 млн новых случаев в год и от туберкулеза умрут еще 1,4 млн чел., что будет прямым следствием пандемии COVID-19. Кроме этого, ухудшение финансового положения людей из-за потери доходов или работы может привести к повышению доли больных туберкулезом и их семей, столкнувшихся с катастрофическими расходами [7]. В 2020 г. лечение по поводу туберкулеза получили примерно 1,4 млн чел., на 21% меньше, чем в 2019 г. [8, 9].

Международная рабочая группа по моделированию COVID / TB и другие специалисты (2021) в своем обзоре данных отразили различные результаты математического моделирования влияния пандемии COVID-19 на бремя туберкулеза, и ими обобщены эпидемиологические, клинические, организационные материалы при сочетанной патологии, а также определены общие механизмы, с помощью которых COVID-19 может изменить бремя туберкулеза и меры по смягчению его последствий. Группой определены данные о влиянии COVID-19 как на доступность, так и на потребности в ресурсах для борьбы с туберкулезом и выделены пробелы в системе здравоохранения стран мира, которым следует уделять первоочередное внимание [10].

В настоящее время в мировой литературе растет количество научных публикаций и данных о взаимосвязи между туберкулезом и COVID-19. В недавнем обзоре мировой литературы по данной проблеме представлена имеющаяся информация о взаимодействии этих двух инфекций. Обсуждаются различия и сходства туберкулеза и COVID-19, их иммунологические особенности, диагностика, эпидемиологические и клинические характеристики и последствия для общественного здравоохранения. Основываясь на задействованном иммунологическом механизме, была обнаружена общая дисрегуляция иммунных реакций при COVID-19 и туберкулезе, что предполагает двойной риск, связанный с коинфекцией, ухудшающей тяжесть COVID-19 и способствующей прогрессированию заболевания туберкулезом [11].

Имеющиеся данные по клиническим аспектам свидетельствуют о том, что развитие COVID-19 происходит независимо от периода наступления инфицирования микобактериями туберкулеза, возникновения и развития туберкулеза, инфицирова-

ние вирусом наступает до развития активного туберкулеза (латентная туберкулезная инфекция), на фоне активного заболевания или после клинического выздоровления от туберкулеза. Требуется больше доказательств, чтобы определить, может ли COVID-19 вызвать реактивацию или утяжелить клиническое течение или прогрессировать заболевание туберкулезом.

В настоящее время проводится глобальное исследование сочетания туберкулеза и COVID, которое координируется Глобальной сетью по борьбе с туберкулезом и поддерживается Всемирной организацией здравоохранения, для четкого понимания взаимодействия между двумя заболеваниями. При этом Глобальная сеть по борьбе с туберкулезом предложила ответить на несколько приоритетных исследовательских вопросов, включая проблемы, касающиеся взаимовлияния этих двух болезней друг на друга, с помощью этого глобального исследования и других разработок. Были подняты вопросы относительно коинфекции туберкулеза/COVID-19 [8–10].

1) может ли COVID-19 увеличить риск развития активного туберкулеза у пациентов, ранее подвергшихся воздействию *Mycobacterium tuberculosis*;

2) увеличивает ли COVID-19 риск смертности от туберкулеза;

3) увеличивают ли иммунодепрессанты, используемые для лечения COVID-19, риск реактивации туберкулеза;

4) имеют ли пациенты с посттуберкулезными последствиями более высокий риск приобретения COVID-19;

5) препятствует ли легочный фиброз, вторичный по отношению к инфекции COVID-19, лечению туберкулеза?

Поскольку COVID-19 является недавним заболеванием, научные данные остаются скудными, и нам, вероятно, придется ждать годы, прежде чем на эти вопросы будут даны ответы [12].

Пандемия COVID-19 оказывает глубокое и длительное влияние на диагностику и борьбу с туберкулезом, потенциально приводя к дополнительным 6,3 млн новых случаев туберкулеза в период между 2020 и 2025 гг. и дополнительным 1,4 млн смертей от туберкулеза за это время. Необходимо срочно разработать новые подходы к решению глобальной проблемы, иначе цели по борьбе с туберкулезом никогда не будут достигнуты и могут быть отложены на 5–8 лет [11].

Согласно собранным международной рабочей группой COVID/ТБ данным, COVID-19 заметно повлияла на глобальную уязвимость или восприимчивость к тубер-

кулезу за счет общего сокращения доступа к медицинской помощи, роста бедности и потенциальной возможности развития заболеваний легких после вирусной инфекции. Эти факторы могут способствовать прогрессированию туберкулеза у лиц ЛТИ, а также ухудшать результаты лечения активного туберкулеза. Данные математического моделирования в целом предполагают, что на фоне пандемии восприимчивость организма к туберкулезу увеличивается [13–15], однако пока убедительных научных доказательств данных мало.

В литературе появляется все больше доказательств того, что ЛТИ или активный туберкулезный процесс или состояние после перенесенного заболевания тесно связаны с неблагоприятными исходами COVID-19 [16–19], включая примерно двух- или трехкратное увеличение летальности больных, причем она наступает очень быстро, и снижение показателей выздоровления на 25 %, которые наступают относительно в долгий срок [20–23]. Во многих случаях у больных туберкулезом легких развиваются выраженные остаточные посттуберкулезные изменения в легких или площадь поражения специфической патологии может быть довольно обширной, эти случаи приводят к более высокому риску неблагоприятного исхода.

Ряд исследователей отмечают, что легкие, пораженные вследствие COVID-19, даже после выздоровления остаются уязвимыми к ТБ и это является серьезной проблемой. В настоящее время проводится исследование для изучения данного вопроса [24–28].

В то же время сокращение объема и ухудшение качества медицинских услуг, аналогичное описанному выше, могут значительно повлиять на восприимчивость к ТБ, такие заболевания, как ВИЧ и сахарный диабет [29].

Ожидается, что бедность населения, возрастет из-за COVID-19, включая больных туберкулезом, и увеличится неравенство [30]. Ухудшение условий жизни, недоедание также могут способствовать росту заболеваемости туберкулезом. Доказано, что 30–50% случаев заболевания ТБ связаны с недоеданием. Очень важно изучить долгосрочные последствия этого экономического воздействия на эпидемию туберкулеза [31–34].

В настоящее время нам еще не понятны механизмы передачи микобактерии туберкулеза, мы не знаем, каким образом COVID-19 повлиял на передачу *M. tuberculosis* и какие меры будут приняты для снижения передачи COVID-19.

Уменьшение числа контактов в обществе и медицинских учреждениях, массовое использование масок могут снизить передачу *M. tuberculosis* [35]. Однако потенциальное увеличение числа контактов в домашних условиях и большая продолжительность ЛТИ и заболевания ТБ по сравнению с COVID-19 могут увеличить передачу инфекции в этих условиях. Такое положение может усугубиться при уменьшении доступа к услугам здравоохранения в связи с туберкулезом, на фоне которого увеличивается продолжительность заразности туберкулеза, а повышение уязвимости ведет к большему риску заболевания туберкулезом или реактивации ЛТИ.

С момента публикации первого когортного исследования о сочетании туберкулеза и COVID-19 [19] остается неясным, может ли COVID-19 увеличить риск развития активного туберкулеза у лиц, ранее инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* (ЛТИ), и в какой степени. По мнению многих исследователей, связь между туберкулезом и COVID-19, вероятно, будет двусторонней. Иммуносупрессия, вызванная туберкулезом, может повысить восприимчивость пациентов к COVID-19, а COVID может, в свою очередь, также повысить восприимчивость к туберкулезу [36, 37].

COVID-19 также может оказывать негативное влияние на ЛТИ. Нарушение регуляции иммунитета, вызванное COVID-19, может повлиять на диагностику и лечение ЛТИ. В этом смысле многие вопросы остаются открытыми. Неизвестно, например, есть ли необходимость в обследовании пациентов с тяжелой формой COVID-19 с помощью туберкулиновой кожной пробы / анализа высвобождения IFN- γ перед назначением иммунодепрессантов и, в случае положительного результата туберкулиновой кожной пробы / Анализ высвобождения IFN- γ , следует ли прекратить применение иммунодепрессантов, применяемых в настоящее время. Также необходимы дополнительные исследования, чтобы понять роль COVID-19 в прогрессировании от ЛТИ до активного туберкулеза и спланировать последующее наблюдение за такими пациентами после COVID-19 [38].

Кроме того, применение иммуносупрессивных препаратов у тяжелых и критических пациентов с COVID-19, хотя лечение проводится в течение короткого времени, может привести к увеличению вероятности развития активного туберкулеза в результате перехода ЛТИ в болезнь или реактивации остаточных посттуберкулезных изменений или появления новой туберкулезной инфекции [39], на основании систематиче-

ского обзора и метаанализа мировой литературы утверждают о том, что есть доказательства повышенного риска смертности у больных туберкулезом, одновременно инфицированных COVID-19, и по их данным у больных туберкулезом в сочетании с инфекцией COVID-19 смертность увеличивается примерно в два раза [40]. Другие исследователи также сообщают о высоком уровне показателя летальности у больных туберкулезом с сочетанной инфекцией – 12,3–11,6% [19, 41].

Inoue K., Kashima S. отметили, что высокий уровень заболеваемости и смертности от COVID-19 наблюдается в странах с более низкими показателями прошлой эпидемии туберкулезной инфекции. По их мнению, тренированный иммунитет потенциально способствует снижению восприимчивости людей к COVID-19 в азиатских странах и высокой восприимчивости в странах Европы и Америки, а это может сыграть важную роль в предотвращении обострения туберкулеза и смерти людей, подвергшихся воздействию COVID-19. Учитывая вышесказанное, предложено дальнейшее изучение стратификации рисков и превентивных мер в политике борьбы с туберкулезом в условиях пандемии COVID-19 [42]. Подобное исследование проводила группа авторов из Пакистана, оно было направлено на определение взаимосвязи между перенесенным в прошлом туберкулезом легких и пневмонией COVID-19. Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа пациентов, которые прошли полное клиническое, лабораторное и рентгенологическое исследование в период до начала эпидемии COVID-19 («до COVID-19»); 2-я группа – пациенты, которые также прошли комплексное обследование в период пандемии («COVID-19»). О перенесенном туберкулезе легких свидетельствовали анамнез заболевания, прием противотуберкулезных препаратов и результаты рентгенограмм органов грудной клетки. Во второй группе «COVID-19» у 4,9% пациентов в прошлом был туберкулез легких, а в группе «до COVID-19» у 9,8% пациентов были установлены признаки перенесенного туберкулеза легких с подтвержденным клиническим анамнезом (разница показателей статистически достоверна: $p = 0,001$). На основании полученных данных авторы утверждают, что перенесенный туберкулез легких может оказывать защитное действие против пневмонии COVID-19, которое может быть обусловлено выработкой антител в результате предыдущего воздействия болезни, или ЛТИ, или вакцинации. Более того, в группе «COVID-19» не было слу-

чаев активного туберкулеза, что решительно отвергает широко распространённые мнения о повышенной восприимчивости к COVID-19 больных туберкулезом [43].

Только в одном исследовании, проводимом в Италии, отражено доброкачественное течение вирусной инфекции с летальным исходом в 5% случаев на фоне активного туберкулеза A. Rajamanickam и соавт. (2020) изучали влияние ЛТИ на гуморальный и врожденный иммунные ответы у пациентов бессимптомных лиц с COVID-19. Получены интересные результаты. У лиц с ЛТИ на фоне серопозитивного состояния по SARS-CoV-2 без клинических проявлений заболевания (бессимптомное течение) было обнаружено повышение уровня титра антител IgM, IgG и IgA к SARS-CoV-2 и усиление нейтрализующей активности антител по сравнению с показателями у лиц, неинфицированных микобактериями туберкулеза. Лица ЛТИ в сочетании с коинфекцией демонстрировали значительно повышенные уровни цитокинов, хемокинов в плазме и острофазных белковых показателей по сравнению с пациентами с ЛТИ без инфицирования SARS-CoV-2. По мнению авторов, повышенные уровни связывающих и нейтрализующих антител в сочетании с повышенными уровнями защитных цитокинов и хемокинов потенциально могут способствовать снижению восприимчивости к заболеванию и смертности от COVID-19. В заключение исследователи посчитали, что дальнейшее изучение влияния ЛТИ на пациентов COVID-19 с легкой, средней и тяжелой формой заболевания должно пролить больше света на взаимодействие между этими двумя основными инфекциями [44]. S. Vorekci и соавт. (2021) изучали взаимосвязь между результатами теста на высвобождение гамма-интерферона (IGRA), проведенного в течение 12 месяцев до пандемии COVID-19, частотой и тяжестью инфекций COVID-19 в зависимости от результатов теста – положительная (51,14%), отрицательная (78,3%) и неопределенная (28, 7,7%) группы сравнивались. Частота заражения COVID-19 в неопределенной группе была значительно выше, чем в группах с положительной и отрицательной реакциями. По мнению авторов, неопределенные результаты теста IGRA могут служить ориентиром с точки зрения стратификации риска в группах риска COVID-19 и результаты теста могут быть косвенными индикаторами функций иммунных Т-клеток через Т-клетки памяти. Хотя основной целью теста IGRA является обнаружение ЛТИ [45].

Исследование, проведенное в Италии, показало, что тесты IGRA могут использоваться для прогнозирования смертности у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [46]. Примерно 2–11% тестов IGRA дают неопределенные результаты. Пациенты с неопределенным ответом – это пациенты с хроническим заболеванием или с ослабленным иммунитетом, у которых не формируется адекватный иммунный ответ против микобактериального контроля [47, 48].

Также низкое количество лимфоцитов может привести к ложноотрицательным или неопределенным результатам из-за недостаточного иммунного ответа [49, 50].

Туберкулезная инфекция может играть роль в развитии COVID-19-инфекции и тяжелого течения заболевания [51].

Недавний обновленный метаанализ и обзоры литературных данных еще раз продемонстрировали, что туберкулез (или латентный туберкулез) в значительной степени утяжеляет клиническое течение и повышает риск развития смертности среди пациентов с вирусной инфекцией COVID-19, хотя это требует подтверждения в более крупном исследовании. [41, 44]. Рекомендовано принять ряд профилактических мер для защиты больных туберкулезом от вирусной инфекции, и больным туберкулезом в сочетании с COVID-19 следует назначить соответствующий клинический уход, лечение и социальную поддержку для предотвращения прогрессирования заболевания [45, 52].

Результаты исследования, проведенного по транскриптомной оценке сигнатур цельной крови, мононуклеарных клеток периферической крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа, свидетельствуют о том, что субклинический и активный туберкулез повышает риск тяжелого заболевания COVID-19 из-за повышенного обилия циркулирующих миелоидных субпопуляций, которые также обнаруживаются в легких у пациентов с COVID-19 с тяжелым течением [53, 54].

Повышенная продукция интерферона (ИФН) и сигнатуры ответов ИФН I и III типов значительно повышаются при тяжелом течении COVID-19 и могут привести к прогрессированию заболевания и тяжелым/ смертельным исходам [55].

5 мая 2021 г. в рамках Глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом совместно с региональными и страновыми офисами и в сотрудничестве с заинтересованными сторонами была разработана информационная записка. Эта записка призвана помочь национальным программам по борьбе с туберкулезом и медицинскому

персоналу в срочном порядке обеспечить непрерывность оказания основных услуг больным туберкулезом во время пандемии COVID-19, используя социально ориентированные инновационные подходы, учитывающие потребности людей и максимально усилив совместно оказываемую поддержку в борьбе с обоими заболеваниями. Важно, чтобы пандемия COVID-19 не свела на нет все, что было достигнуто в области профилактики и лечения туберкулеза. Выявление больных туберкулезом и оказание им помощи остаются основополагающими принципами профилактики и лечения туберкулеза, и они требуют постоянного внимания.

Заключение

Учитывая, что значительная часть населения мира имеет ЛТИ, пандемия COVID-19 может привести к всплеску заболеваемости активным туберкулезом. Раннее выявление пациентов с туберкулезом и последующее отслеживание контактов имеет большое значение для борьбы с распространением туберкулеза. Однако анализ литературных данных свидетельствует о том, что на сегодняшний день убедительные научные данные о взаимном влиянии туберкулеза и COVID-19 ограничены и отдельные результаты исследований противоречивы. Полученные данные говорят о существенных сбоях в работе противотуберкулезных служб на фоне пандемии COVID-19 и повышении уязвимости населения к туберкулезной инфекции. Изучение влияния ЛТИ на развитие, течение и исходы COVID-19 и, наоборот, влияния вирусной инфекции на состояние ЛТИ и эпидемиологию туберкулеза требует проведения фундаментальных научных исследований.

Список литературы

1. WHO. Global Tuberculosis Report. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020> (дата обращения 23.08.2021).
2. ВОЗ. Стратегия «Покончить с туберкулезом». Женева. 2018. [Электронный ресурс]. URL: www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf?ua=1 (дата обращения 03.08.2021).
3. Mazin B. Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in the Middle East and North Africa: A Systematic Review. *Pulmonary medicine*. 2021. V. 66 (80). P. 651–668.
4. Molebogeng X.R., Solange C.C., Ben J.M., Sok T., Neil A.M., Soumya S., Richard E.C. Controlling the seedbeds of tuberculosis: diagnosis and treatment of tuberculosis infection. *Lancet*. 2015. V. 386 (10010). P. 2344–2353.
5. Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций. 75-я сессия. Пункт 132 предварительной повестки дня. Прогресс в выполнении глобальных задач в области борьбы с туберкулезом и осуществлении политической декларации заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по борьбе с туберкулезом. Доклад Генерального секретаря. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://undocs.org/ru/A/75/236> (дата обращения: 14.08.2021).
6. Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in *Epidemiology*. MedRxiv. 2020. V. 04 (28). P. 582–795.
7. ВОЗ. Глобальный доклад по борьбе с туберкулезом за 2020 г. Женева. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337538/9789240017009-rus.pdf> (дата обращения: 12.08.2021).
8. WHO. Impact of the COVID-19 pandemic on TB detection and mortality in 2020 [Электронный ресурс]. 2021. URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/impact-of-the-covid-19-pandemic-on-tb-detection-and-mortality-in-2020.pdf?sfvrsn=3fdd251c_3&download=true (дата обращения: 24.08.2021).
9. Stop TB Partnership. The potential impact of the covid-19 response on tuberculosis in high-burden countries: a modelling analysis [Электронный ресурс]. Geneva. 2020.
10. McQuaid C.F., Vassall A., Cohen T., Fiekert K., White R.G. The impact of COVID-19 on TB: a review of the data. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021. V. 25 (6). P. 436–446.
11. Visca D., Ong C.W.M., Tiberi S., Centis R., D'Ambrosio L., Chen B., Mueller J., Mueller P., Duarte R., Dalcolmo M., Sotgiu G., Migliori G.B., Goletti D. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*. 2021. V. 27 (2). P. 151–165.
12. TB/COVID-19 Global Study Group TB and COVID-19 co-infection: rationale and aims of a global study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021. V. 25 (1). P. 78–80.
13. Alexandra B.H., Britta L.J., Ellie S.S., Juan F.V., Oliver J.W., Charles W., Arran H., Jennifer A.S., Peter W., Robert V., Marc B., John A.L., Lilith K.W., Kylie E.C.A., Samir B., Adhiratha B., Nicholas F.B., Lorenzo C., Laura V.C., Helen C., Gina C.D., Amy D., Bimandra A. D., Christl A.D., Jeff W.E., Sabine L. van E., Richard G.F., Han F., Katy A.M.G., William G., David J.H., Sarah H., Wes H., Natsuko I., Daniel J.L., Tara D.M., Thomas A.M., Swapnil M., Gemma N.G., Kris V.P., Hayley A.T., H. Juliette T.U., Michaela A.C.V., Caroline E.W., Haowei W., Yuanrong W., Xiaoyue X., Neil M.F., Lucy C.O., Thomas S.C., Nimalan A., Azra C.G., Patrick G.T.W., Timothy B.H. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *The Lancet Global Health*. 2020. V. 8 (9). P. 1102–1103.
14. Christoph L., Yonzandaniel G.M., Andres C.A., Haoyu W. Updated estimates of the impact of COVID-19 on global poverty: Looking back at 2020 and the outlook for 2021. Washington DC, USA. World Bank. 2021. V. 1 (2). P. 10–13.
15. Derek H., Rebecca H., Saskia O., Marie R., Nick S., Robert B., Meera S., Howarth B., Augustin F., Lawrence H., Neff W. Impacts of COVID-19 on childhood malnutrition and nutrition-related mortality. *The Lancet*. 2020. V. 396 (10250). P. 519–521.
16. Nitesh G., Pranav I., Amitesh G., Nipun M., Jose A.C., Rupak S., Rohit K., Siddharth R.Y., Nishanth D., Sumita A., Santvana K., Sen M.K., Shibdas C., Gupta N.K. A profile of a retrospective cohort of 22 patients with COVID-19 and active/treated tuberculosis. *Eur Respir J*. 2020. V. 56 (5). P. 20–24.
17. Kumar M.S., Surendran D., Manu M.S., Rakesh P.S., Balakrishnan S. Mortality due to TB-COVID-19 coinfection in India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021. V. 25 (3). P. 250–251.
18. Motta I., Centis R., D'Ambrosio L., Garcia-Garcia J.M., Goletti D., Gualano G., Lipani F., Palmieri F., Sánchez-M.A., Pontali E., Sotgiu G., Spanevello A., Stochino C., Taberner E., Tadolini M., van den Boom M., Villa S., Visca D., Migliori G.B. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*. 2020. V. 26 (4). P. 233–240.
19. Tadolini M., et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J*. 2020. V. 56 (1). P. 20–28.
20. Andrew B. and etc. Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2020. V. 11 (98). P. 1102–1105.
21. Sy K.T.L., Haw N.J.L., Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infect Dis*. 2020. V. 52 (12). P. 902–907.

22. Yu C., Yaguo W., Joy F., Yanhong Y., Ye G., Chang L., Lichao F., Xiaodan W., Moxin C., Lijun B., Yongyu L. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *Inf. diseases*. 2020. V. 10 (37950). P. 1101–1103.
23. Demkina A.E., Morozov S.P., Vladzimyrskiy A.V., Kljashtorny V.G., Guseva O.I., Pugachev P.S., Artemova O.R., Reshetnikov R.V., Gombolevskiy V.A., Ryabinina M.N. Risk factors for outcomes of COVID-19 patients: an observational study of 795 572 patients in Russia. *medRxiv*. 2020. V. 11 (02). P. 202–204.
24. Visca D., Ong C.W.M., Tiberi S., Centis R., D'Ambrosio L., Chen B., Mueller J., Mueller J., Duarte R., Dalcolmo M., Sotgiu G., Migliori G.B., Goletti D. Tuberculosis and COVID-19 interaction: a review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*. 2021. V. 27 (2). P. 151–165.
25. Sheerin D., Abhimanyu, Xutao W., Evan J.W., Anna C. Systematic evaluation of transcriptomic disease risk and diagnostic biomarker overlap between COVID-19 and tuberculosis: a patient-level meta-analysis. *MedRxiv*. 2020. V. 11 (25). P. 236–246.
26. The TB/COVID-19 Global Study Group. TB and COVID-19 co-infection: rationale and aims of a global study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021. 25 (1). P. 78–80.
27. UK Collaborative on Development Research. COVID-19 research project tracker by UKCDR & Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness. London. UKCDR. 2021. [Электронный ресурс] (дата обращения: 24.08.2021).
28. Giovanni B.M., Dina V., Martin den B., Simon T., Denise R.S., Rosella C., Lia D'A., Tania T., Emanuele P., Laura S., Simon H.S., Giovanni S. contributing members of the Global Tuberculosis Network | Tuberculosis, COVID-19 and hospital admission: Consensus on pros and cons based on a review of the evidence. *Pulmonology*. 2021. V. 10 (1183). P. 139–143.
29. UNAIDS. HIV services tracking. UNAIDS. 2020. [Электронный ресурс] (дата обращения 09.08.2021).
30. Stop TB Partnership. Civil society-led TB/COVID-19 Working Group. The impact of COVID-19 on the TB epidemic: a community perspective. Geneva, Switzerland. 2020. [Электронный ресурс] (дата обращения: 03.07.2021).
31. Fuady A., Houweling T.J., Richardus J.H. COVID-19 and tuberculosis-related catastrophic costs. *Am J Trop Med Hyg*. 2021. V. 104 (2). P. 436–440.
32. Marais B.J., Obihara C.C., Warren R.M., Schaaf H.S., Gie R.P., Donald P.R. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2005. V. 9 (12). P. 1305–1313.
33. Lonnroth K., Brian G.W., Peter C., Christopher D.A. Consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int J Epidemiol*. 2010. V. 39 (1). P. 149–155.
34. Bhargava A., Shewade H.D. The potential impact of the COVID-19 response related lockdown on TB incidence and mortality in India. *Indian J Tuberc*. 2020. V. 67 (11). P. 139–146.
35. Prem K., Kevin van Z., Petra K., Rosalind M.E., Nicholas G.D., Alex R.C., Mark J. Projecting contact matrices in 177 geographical regions: an update and comparison with empirical data for the COVID-19 era. *medRxiv*. 2020. V. 20 (07). P. 201–215.
36. Bo D., Chenhui W., Yingjun T., Xiewan C., Ying L., Lifan N., Li C., Min L., Yueping L., Gang W., Zilin Y., Zeqing F., Yi Z., Yuzhang W., Yongwen C. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Front Immunol*. 2020. V. 10 (3389). P. 827–830.
37. Zarir F.U., Agam V., Awatansh R.T., Ketan N.M., Christoph L.R., Sara R. COVID-19 –Tuberculosis interactions: When dark forces collide. 2020. V. 67 (4). P. 155–162.
38. Alessandro T., Stefano A., Paola F.C., Daniela M.C., Antonella G., Davide M., Giulia M., Roberto R., Pierachille S., Giorgio B., Simone V., Luigi R.C., Preliminary observations on IGRA testing for TB infection in patients with severe COVID-19 eligible for immunosuppressive therapy. *Respir Med*. 2020. V. 1 (75). P. 106–204.
39. Yang H., Lu S. COVID-19 and tuberculosis. *J Transl Intern*. 2020. 810 (2478). P. 59–65.
40. Sarkar S., Khanna P. and Singh A.K., 2020. Impact of COVID-19 in Patients with Concurrent Co-Infections: A Systematic Review and Meta-Analyses. *National Library of med*. 2021. V. 93 (4). P. 2385–2395.
41. Yu C., Yaguo W., Joy F., Yanhong Y., Ye G., Chang L., Lichao F., Xiaodan W., Moxin C., Lijun B., Yongyu L. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *medRxiv*. 2020. V. 6 (47). P. 25–75.
42. Inoue K., Kashima S. Association of the past epidemic of *Mycobacterium tuberculosis* with mortality and incidence of COVID-19. *PLoS ONE*. V. 16 (6). P. 77–88.
43. Ahmad N., Hamid S., Memon M.A. Relationship of prior pulmonary tuberculosis with the occurrence of COVID-19 pneumonia: Review of 500 plus HRCT chest scans from two different centres of Sindh, Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2021. V. 33 (3). P. 368–75.
44. Ya G., Ming L., Yamin C., Shuzhen S., Jie G., Jinhui T. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: a rapid systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020. V. 93. P. 194–196.
45. Wang Y., Feng R., Xu J., Hou H., Feng H., Yang H. An updated meta-analysis on the association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality. *Journal of medical virology*. 2021. V. 93 (10). P. 5682–5686.
46. Sermin B., Fatma G.K., Serhat S., Bahar K., Ridvan K., Gunay C., Bekir S.K., Bilun G. The Relationship between Pre-Pandemic Interferon Gamma Release Assay Test Results and COVID-19 Infection: Potential Prognostic Value of Indeterminate IFN- γ Release Assay Results. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2021. V. 10 (1155). P. 1–9.
47. Alessandro T., Stefano A., Paola F.C., Daniela M.C., Antonella G., Davide M., Giulia M., Roberto R., Pierachille S., Giorgio B., Simone V., Luigi R.C. Preliminary observations on IGRA testing for TB infection in patients with severe COVID-19 eligible for immunosuppressive therapy. *Respiratory Medicine*. 2020. V. 175. P. 106–204.
48. James B., Kartik K., Jacob R., Jennifer H., Saraswathi M., Santino C., Susan H., Suranjith S., Ian C., Marc L. Frequency and significance of indeterminate and borderline quantiferon gold TB IGRA results. *The European Respiratory Journal*. 2017. V. 50 (4). P. 167–170.
49. F. Piana, L.R.C., Baldan R., Miotto P., Ferrarese M., Cirillo D.M. Use of T-SPOT.TB in latent tuberculosis infection diagnosis in general and immunosuppressed populations. *The New Microbiologica*. 2007. V. 30 (3). P. 286–90.
50. Martina S., Frank van L., Judith B., Dragos B., Daniela M.C., Asli G.D., José D., Raquel D., Martin E., Fusun O.E., Irini G., Enrico G., Delia G., Jean P.J., Inger J., Berit L., Irene L., Monica L., Roumiana M., Alberto M., Heather M., Pernille R., Theresia S., Paola M.S., Marina S., Dirk W., Timo W., Aslihan Y., Christoph L. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014. V. 190 (10). P. 1168–1176.
51. Stochino C., Villa S., Zucchi P., Parravicini P., Gori A., Ravighione M.C. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur Respir J*. 2020. DOI: 10.1183/13993003.01708-202.
52. Rajamanickam A., Rajamanickam A., Kumar N.P., Padmapriyadarsini C., Nancy A., Selvaraj N., Karunanithi K., Munisankar S., Shrinivasa B.M., Renji R.M., Ambu T.C., Vijayalakshmi V. 2021. Latent tuberculosis co-infection is associated with heightened levels of humoral, cytokine and acute phase responses in seropositive SARS-CoV-2 infection. *Journal of Infection*. 2021. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.07.029.
53. Sora Y., Viroj V. Tuberculosis and novel coronavirus infection: pathological relationship. *Indian J Tuberc*. 2020. V. 67 (2). P. 264.
54. Dylan S., Abhimanyu., Xutao W., Evan J., Anna C. Systematic risk assessment of transcriptomic diseases and overlapping of diagnostic biomarkers between COVID-19 and tuberculosis: patient-level meta-analysis. *Nat libr of medicine*. 2020. V. 11 (25). P. 11–25.
55. Dhiraj A., GuanQun L., Michaela U.G. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020. V. 20 (7). P. 397–398.

СТАТЬЯ

УДК 612.82

**ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ
ПРИ ТЯЖЕЛОЙ КОНТУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Мамытов М.М., Ырысов К.Б., Турганбаев Б.Ж., Эсенбаев Э.И.

*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
Бишкек, e-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com*

Традиционные хирургические стратегии при тяжелой контузии головного мозга постоянно ассоциируются с различной степенью послеоперационной неврологической дисфункции, что частично объясняется локализацией и тяжестью контузии. Целью данного исследования было сравнение и оценка этих современных хирургических стратегий с акцентом на сохранение неврологических функций. Проведен ретроспективный обзор хирургических стратегий, примененных в 142 случаях тяжелой контузии головного мозга. Хирургические стратегии были стратифицированы на четыре типа: I тип – простая декомпрессивная краниоэктомия без резекции контузии; II тип – резекция контузии в сочетании с декомпрессивной краниоэктомией; III тип – безопасная резекция доли головного мозга и декомпрессивная краниоэктомия без резекции контузии; IV тип – простая резекция контузии без декомпрессии. Пациенты были соответственно разделены на четыре группы. Частота благоприятного прогноза в I, II и III группах была выше, чем в IV группе, при 6-месячном наблюдении по шкале исходов Глазго. Достоверной разницы в уровне смертности между I, II и III группами не наблюдалось ($p > 0,05$), но показатель благоприятного прогноза у II группы был ниже, чем у I и III групп ($p < 0,05$). Простая декомпрессивная краниоэктомия и безопасная резекция доли головного мозга могут достичь лучшего терапевтического эффекта и могут быть рекомендованы в качестве предпочтительной хирургической стратегии при тяжелой контузии головного мозга.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга, декомпрессивная краниоэктомия, сохранение неврологической функции

SURGICAL TACTICS OF TREATMENT FOR SEVERE BRAIN CONTUSION

Mamytov M.M., Yrysov K.B., Turganbaev B.Zh., Esenbaev E.I.

Kyrgyz State Medical Academy n.a. I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com

Objective: Traditional surgical strategies for severe brain contusion are constantly associated with various degrees of postoperative neurological dysfunction, which is partly explained by the localization and severity of the contusion. The aim of this study was to compare and evaluate these modern surgical strategies with an emphasis on the preservation of neurological functions. Material and methods: A retrospective review of surgical strategies used in 142 cases of severe brain contusion was conducted. Surgical strategies were stratified into four types: Type I – Simple decompressive craniectomy without contusion resection; Type II – Contusion resection in combination with decompressive craniectomy; Type III – Safe resection of the brain lobe and decompressive craniectomy without contusion resection; Type IV – Simple contusion resection without decompression. The patients were divided into four groups, respectively. Results: The frequency of a favorable prognosis in groups I, II and III was higher than in group IV, with a 6-month follow-up on the Glasgow Outcome Scale. Significant difference in mortality between I, II and III groups was not observed ($p > 0.05$), but the indicator of favorable prognosis in group II was lower than that of I and III groups ($p < 0.05$). Conclusion: a Simple decompressive craniectomy and safe resection of the lobe of the brain in combination with decompressive craniectomy can achieve better therapeutic effect and can be recommended as the preferred surgical strategy in a severe concussion of the brain.

Keywords: traumatic brain injury, brain contusion, decompressive craniectomy, preservation of neurological function

Черепно-мозговая травма с тяжелой контузией обычно характеризуется значительным отеком головного мозга, медикаментозно рефрактерной внутричерепной гипертензией и прогрессирующей неврологической дисфункцией, что связано с плохими исходами. Современные стратегии как консервативного, так и хирургического лечения в основном основаны на принципе эскалации внутричерепной гипертензии [1–3]. В зависимости от локализации, типа и тяжести ушиба были приняты различные хирургические стратегии [4]. Эффективные и часто используемые методы лечения для улучшения внутричерепной гипертензии включают хирургическое ис-

сечение некротизированной мозговой ткани, декомпрессивную краниоэктомию (ДК) или и то, и другое. Однако резекция некротизированной мозговой ткани всегда связана с потерей в определенной степени неврологической функции. Мы попытались решить эту проблему и усовершенствовали хирургические стратегии, основанные на локализации и тяжести ушиба, с акцентом на сохранение неврологической функции.

Традиционные хирургические стратегии при тяжелой контузии головного мозга постоянно ассоциируются с различной степенью послеоперационной неврологической дисфункции, что частично объясняется локализацией и тяжестью контузии.

Целью данного исследования было сравнение и оценка современных хирургических стратегий с акцентом на сохранение неврологических функций.

Материалы и методы исследования

Ретроспективный обзор проспективно собранных данных был проведен в общей сложности для 142 пациентов с острой тяжелой контузией головного мозга, поступивших в период с января 2014 г. по декабрь 2019 г. Из них 127 пациентов были госпитализированы сразу после травмы, а 15 были переведены из других больниц после операции. В исследовании приняли участие 92 мужчины и 50 женщин, а соотношение М/Ж составило 1,84:1. Средний возраст пациентов составил 34,3 года (диапазон 12–66 лет). Способ получения травмы включал дорожно-транспортное происшествие (91 случай), падение с высоты (28 случаев) и другие (23 случая). Все случаи были диагностированы по клиническим проявлениям и медицинской визуализации. Тяжелая контузия головного мозга определялась как широкий спектр односторонних или двусторонних рассеянных геморрагических очагов высокой плотности и энцефалоедема на компьютерной томографии с оценкой по шкале комы Глазго (ШКГ) 3–8 баллов (менее 5 в 46 случаях (32,4%)). 29 пациентов были осложнены мультисистемными травмами, включая перелом костей (19 случаев), гемопневмоторакс или травматический отек легких (6 случаев) и другие травмы (4 случая). Критерии исключения включали время до поступления > 20 ч, нетравматические поражения головного мозга (такие как опухоль, АВМ или аневризма), антикоагулянтную терапию, сопутствующую инфекцию, гемофилию, гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов, снижение количества тромбоцитов и беременность.

Тактика лечения

В общей сложности 111 пациентов с контузией тканей > 20 мл, выраженным отеком и компрессией цистерны или смещением средней линии > 5 мм перенесли экстренную операцию. В том числе 15 пациентов, переведенных из других больниц, были госпитализированы в отделение нейрохирургической интенсивной терапии (ОРИТ) с интенсивным мониторингом, мониторингом внутримозгового давления (ВЧД) и консервативным лечением. Остальным 16 пациентам, не перенесшим экстренной операции, также было предложено консервативное лечение, но позже у них наблюдалось обострение бессознательного состояния, повышение внутриче-

репного давления, увеличение очага контузии или развитие отека головного мозга, и они были подвергнуты хирургическому вмешательству. Значительное увеличение контузии определялось как увеличение > 30% от исходного размера на компьютерной томографии [5]. Из 15 переведенных пациентов 3 пациента с травматическим инфарктом головного мозга и 1 пациент с отсроченной внутримозговой гематомой подверглись повторной операции.

Исходя из локализации и тяжести ушиба, а также принципа сохранения неврологической функции, хирургические стратегии были классифицированы на четыре типа. Пациенты были разделены на I, II, III и IV группы в соответствии с применяемой хирургической стратегией.

Стратегия I типа для пациентов с локализованной контузией в функциональной области или массовым эффектом, главным образом вызванным отеком головного мозга, заключалась в простой декомпрессивной краниэктомии (ДК) без резекции контузионной ткани. Эта стратегия в основном применялась к ушибу лобной доли мозга, латеральной трещине, поствисочной и красноречивой областям мозга.

II тип – у пациентов с тяжелой и обширной контузией в поверхностной нефункциональной области – резекция контузионной ткани в сочетании с ДК. Эта стратегия в основном применялась при ушибе лобной и височной долей головного мозга.

Тип III, для пациентов с ушибом головного мозга в функциональной области, множественными очагами ушиба в красноречивых областях мозга или небольшой внутримозговой гематомой, когда простая декомпрессия не могла полностью устранить внутричерепную гипертензию, был ДК в сочетании с резекцией безопасной доли головного мозга, такой как ипсилатеральный лобный полюс или височный полюс, вместо эвакуации контузионной ткани. Эта стратегия в основном применялась для контузии в заднелобной, задневисочной, теменной долях и красноречивых областях мозга.

Тип IV, для пациентов с тяжелой, но локализованной контузией, которая в основном отвечала за масс-эффект, был хирургическим иссечением некротической ткани мозга без декомпрессии. Эта стратегия в основном применялась при локализованной контузии с внутримозговой гематомой в односторонней лобно-теменной доле или височно-теменной доле. Декомпрессия была достигнута односторонней или двусторонней лобно-височной стандартной травматической краниэктомией и расширенной дурупластикой [6].

Все пациенты после операции были переведены в отделение интенсивной терапии. Консервативное лечение включало раннюю стадию трахеостомии, мониторинг ВЧД, сохранение эффективного церебрального перфузионного давления (ЦПД), парентеральную реанимационную терапию, профилактику инфекции и желудочно-кишечных кровотечений, раннюю стадию энтерального питания, пробуждающую терапию и раннюю стадию реабилитации. Всем пациентам была проведена повторная компьютерная томография через 24–72 ч после операции.

Оценка осложнений и прогноз

Наблюдались такие послеоперационные осложнения, как отсроченная гематома, увеличение гематомы, инфаркт головного мозга, энцефалоцеле, внутричерепная инфекция, гидроцефалия, послеоперационная грыжа (грыжа головного мозга через разрез) и утечка ликвора. Были проанализированы и сопоставлены осложнения в каждой группе.

Неврологический исход оценивался для каждого пациента в течение 6 месяцев наблюдения на основе шкалы исходов Глазго (ШИГ). Оценка ШИГ пациентов определялась соответственно двумя опытными лечащими травматологами, которые не участвовали в хирургическом лечении этих пациентов, с помощью личных бесед с пациентами, их ближайшими родственниками или опекунами в нашей больнице или с помощью телефонного интервью, когда пациенты не могли вернуться для последующего наблюдения. Поскольку смертность в I, II и III группах не имела достоверных различий, пациенты в этих группах были дополнительно классифицированы на группу благоприятного прогноза и группу плохого прогноза. Группа благоприятного прогноза определялась как хорошее выздоровление (ШИГ 5) и умеренная инвалидизация (ШИГ 4) по ШИГ; а также группа неблагоприятного прогноза в виде тяжелой инвалидности (ШИГ 3), вегетативного статуса (ШИГ 2) (персистирующая кома более трех месяцев) и смерти (ШИГ 1).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием коммерчески доступного программного обеспечения SPSS 21.0 для Windows. Для сравнения осложнений и прогноза в каждой группе был проведен тест Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

Было 44 пациента (31,0%) (1 случай переведен из другой больницы) I типа,

52 (36,6%) (9 переведено) II типа, 36 (25,3%) III типа и 10 (7,0%) (5 переведено) IV типа стратегии. Всего 113 (79,6%) пациентов перенесли односторонние операции, а 29 (20,4%) – двусторонние. Послеоперационные осложнения включали отсроченную гематому, увеличение гематомы, инфаркт мозга, энцефалоцеле, внутричерепную инфекцию, гидроцефалию, послеоперационную грыжу (мозговую грыжу через разрез) и утечку ликвора. Частота инфаркта мозга была самой высокой в IV группе ($X^2 = 11,471$, $v = 3$, $P = 0,009$). Никаких существенных различий в отношении других осложнений между четырьмя группами обнаружено не было. Общая частота осложнений в IV группе была выше, чем в других группах, и разница была статистически значимой ($X^2 = 12,906$, $v = 3$, $P = 0,005$).

На шестом месяце наблюдения было 23 пациента (16,2%) с хорошим выздоровлением, 59 (41,5%) с умеренной инвалидизацией, 22 (15,5%) с тяжелой инвалидизацией, 23 (16,2%) с вегетативным статусом и 15 пациентов (10,6%), которые умерли. Пациенты с хорошим восстановлением и умеренной инвалидизацией были классифицированы в группу благоприятного прогноза, а те, у кого была тяжелая инвалидность или вегетативный статус, и умершие были отнесены к группе неблагоприятного прогноза. Группа IV продемонстрировала самый высокий уровень смертности, и разница была статистически значимой ($X^2 = 10,064$, $v = 3$, $P = 0,018$). Достоверной разницы в уровне смертности между I, II и III группами не наблюдалось ($p > 0,05$). Однако частота благоприятного прогноза была ниже во II группе (44,2%) по сравнению с I группой (68,2%) и III группой (72,2%), и разница была статистически значимой ($X^2 = 8,843$, $v = 2$, $P = 0,012$).

Тяжелая контузия головного мозга часто связана с негеморрагическим массовым эффектом, который быстро прогрессирует в течение 12–48 ч после травмы. Механизмы, лежащие в основе столь быстрого прогрессирования масс-эффекта, не могут быть полностью объяснены классическими представлениями о вазогенном и цитотоксическом отеке мозга [7–9]. Разрушение остатков мембранных и цитоплазматических структур создает высокую осмолальность внутри контуженной мозговой ткани. Высокий осмотический потенциал в центральной и периферической областях приводит к накоплению воды в контуженной ткани, что, как предполагается, является основной причиной быстрого прогрессирования [10–12]. Внутричерепная гипертензия и низкое перфузионное давление,

вторичные по отношению к тяжелой контузии головного мозга, могут привести к ишемии головного мозга, повреждению мозга и смерти [13–15]. Предполагалось, что хирургическое вмешательство следует рассматривать как можно раньше, когда хирургические показания выполнены [16]. Однако применяемая хирургическая стратегия варьируется в зависимости от институционального опыта. Хотя это спорно, ранняя ДК все еще считается многими авторами эффективной в предотвращении вторичного повреждения головного мозга, уменьшении образования отеков и достижении лучшего результата [17]. Кавамата и др. считают, что ранний массивный отек вызван ушибом головного мозга, а хирургическое иссечение некротической ткани обеспечивает удовлетворительный контроль прогрессирующего подъема ВЧД и клинического ухудшения [18, 19].

До 2007 г. хирургическая стратегия при остром тяжелом ушибе головного мозга в нашей больнице состояла в основном в резекции ушибленной ткани с последующей ДК, что соответствовало данным Кавамата и др. Это исследование показало, что резекция контуженной ткани в сочетании с ДК (тип II) была наиболее часто используемой стратегией (36,6%), в основном подходящей для контузии, расположенной в относительно нефункциональной области. Хотя уровень смертности (9,6%) значительно снизился при этом типе стратегии, резецированная область постоянно ассоциировалась с определенной степенью неврологической дисфункции (55,8%), включая легкие симптомы, такие как ухудшение памяти, аффективное расстройство, плохая экспрессия или задержка реакции, а также тяжелые симптомы, такие как дискинезия или даже гемиплегия и афазия [20]. Вероятно, он подходил не для всех случаев.

Поскольку общепризнано, что декомпрессия костного лоскута может значительно облегчить внутричерепную гипертензию при тяжелой черепно-мозговой травме и улучшить терапевтический исход [2, 19], мы сначала попытались выполнить простую ДК (тип I) в некоторых случаях локализованного ушиба вокруг боковой трещины, без эвакуации некротической ткани, чтобы избежать послеоперационного ангиоспазма, ишемии головного мозга и нарушения неврологической функции, такой как афазия. Был достигнут удовлетворительный контроль внутричерепной гипертензии и благоприятный исход, и мы намеревались распространить эту стратегию на локализованную контузию с относительно легкой энцефалоедомой в функци-

ональной области. Благоприятный прогноз в этой группе достиг 68,2%, а смертность снизилась до 6,8%. Однако простой ДК все еще не мог полностью улучшить внутричерепную гипертензию у некоторых пациентов, и поэтому была предусмотрена резекция безопасной доли головного мозга (тип III). Эта хирургическая стратегия применялась для лечения тяжелой контузии головного мозга в функциональной области, области латеральной трещины и красноречивых областях, где простая ДК не могла быть достаточной для контроля внутричерепной гипертензии. Резекция префронтальной или передней височной доли не только снимала внутричерепную гипертензию, но и увеличивала внутричерепное пространство [10, 20], избегая дальнейшего обострения функциональных нарушений. Смертность в этой группе составила всего 8,3%, а благоприятный прогноз достиг 72,2%.

Простая резекция контуженной ткани без ДК (IV тип) была применена в общей сложности у 10 пациентов (5 пациентов были переведены из других больниц). Частота травматического инфаркта головного мозга и вторичной внутричерепной гипертензии была достоверно выше в этой группе, что привело к увеличению смертности (40,0%). Энцефалоедема и ишемия головного мозга вторичная по отношению к острой тяжелой форме Контузия головного мозга является важным патофизиологическим механизмом [17–19], и ее трудно предотвратить простой резекцией некротизированной мозговой ткани [6, 8, 9]. Поэтому эта стратегия подходит только для пациентов с локализованной контузией и легким отеком головного мозга и не может быть рекомендована для рутинного клинического применения.

Заключение

Целью хирургического вмешательства при остром ушибе головного мозга является контроль злокачественной внутричерепной гипертензии, сохранение церебральной перфузии и защита неврологических функций [3, 11, 20]. Простая ДК (тип I), резекция ушибленной ткани с ДК (Тип II) и безопасная резекция доли головного мозга с ДК (Тип III) – всё это способно достичь цели контроля ВЧД, сохранения церебральной перфузии и снижения смертности. Однако простая ДК (тип I) и безопасная резекция доли головного мозга с ДК (Тип III), по-видимому, были лучше, чем резекция контуженной ткани с ДК (Тип II) для сохранения неврологической функции в этом исследовании. Эти две стратегии могут обеспечить

лучший терапевтический эффект и могут быть рекомендованы в качестве предпочтительных хирургических стратегий при тяжелой контузии головного мозга.

Список литературы

1. Бахметьев Б.А., Кравцов Ю.И., Четвертных В.А., Шевченко К.В., Колчанов М.Ю. Цитокины у мужчин с тяжелым ушибом головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 111(11). С. 73–74.
2. Кравец Л.Я., Смирнов П.В., Кукарин А.Б. Выбор метода лечения при ушибах головного мозга // Нейрохирургия. 2017. № 1. С. 8–14.
3. Кравец Л.Я., Смирнов П.В., Лавренюк А.Н. Динамика очаговых травматических паренхиматозных повреждений головного мозга в остром периоде легкой черепно-мозговой травмы // Нейрохирургия. 2016. № 2. С. 16–23.
4. Пурас Ю.В., Кордонский А.Ю., Талыпов А.Э. Механизмы эволюции очагов ушиба головного мозга // Нейрохирургия. 2013. № 4. С. 91–96.
5. Смирнов П.В., Кравец Л.Я., Якимов В.Н. Ранняя компьютерная томография при ушибах головного мозга // Нейрохирургия. 2017. № 2. С. 21–28.
6. Сосновский Е.А., Пурас Ю.В., Талыпов А.Э. Биохимические маркеры черепно-мозговой травмы // Нейрохирургия. 2014. № 2. С. 83–91.
7. Талыпов А.Э., Николаев А.Г., Пурас Ю.В. Возраст как фактор риска хирургического лечения черепно-мозговой травмы // Нейрохирургия. 2012. № 1. С. 24–31.
8. Ырысов К.Б., Мамытов М.М., Турганбаев Б.Ж. Сравнительный анализ методов трепанации при тяжелой черепно-мозговой травме // Ukrainian Neurosurgical Journal. 2020. Vol. 26. No. 4. P. 35–41. DOI: 10.25305/unj.214218.
9. Ырысов К.Б., Муратов Д.М., Алибаева Г.Ж. Факторы исхода нейрохирургического лечения при черепно-мозговой травме // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2021. Т. 14. № 7 (140). С. 511–518.
10. Caroli M. Multiple intracranial lesions in head injury: clinical considerations, prognostic factors, management, and results in 95 patients. *Surg Neurol.* 2012. Vol. 56. No. 2. P. 82–88.
11. Corrigan J.D. The epidemiology of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2015. No. 25 (2). P. 72–80.
12. Faleiro R.M. Decompressive craniotomy: prognostic factors and complications in 89 patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012. Vol. 66. P. 369–373.
13. Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet.* 2013. Vol. 356. P. 923–929.
14. Gudeman S. Indication for operative management and operative technique in closed head injury. *Textbook of head injury*, 2012. P. 138–181.
15. Hyder A.A. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation.* 2015. No. 22 (5). P. 341–353.
16. Ibañez J. Reliability of clinical guidelines in the detection of patients at risk following severe head injury: results of a prospective study. *J Neurosurg.* 2012. Vol. 100, No. 5. P. 825–834.
17. Jacobsson L.J. Demographics, injury characteristics and outcome of traumatic brain injuries in northern Sweden. *Acta Neurol Scand.* 2012. Vol. 116. No. 5. P. 300–306.
18. Kelly D. General principles of head injury management. In «Neurotrauma», eds. Narayan R. Ketal., McGraw-Hill, 2012. P. 71–101.
19. Kühne C.A. Urgency of neurosurgical interventions for severe traumatic brain injury. *Unfallchirurg.* 2012. Vol. 22 (1):11. P. 16.
20. Mikawa S. Multiple intracranial lesions in head injury: clinical considerations, prognostic factors, management, and results in 95 patients. *Surg Neurol.* 2012. Vol. 56, No. 2. P. 82–84.

ОБЗОР

УДК 616.94-07

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА**¹Гечас А.А., ¹Шалин В.В., ²Шалин В.А., ¹Новиков А.А., ¹Ляхова Л.Н.**¹*ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vladshalin190@gmail.com;*²*ГБУЗ «Клиническая больница № 6 им. Г.А. Захарьина», Пенза*

Сепсис является серьезной проблемой здравоохранения, связанной с высокой смертностью и большими расходами, несмотря на то, что понимание патофизиологии сепсиса за последнее столетие улучшилось, получено много данных на молекулярном и клеточном уровнях. Появляются новые клинические рекомендации: так, в 2012 г. было обновлено клиническое руководство по тяжелому сепсису и септическому шоку «Surviving Sepsis Campaign 2012», где подчеркивалась важность целенаправленной терапии при ведении пациентов с сепсисом. Слово «сепсис» известно ещё со времен Гипократа, оно использовалось в медицинской литературе для описания заболеваний, возникающих как следствие аутоинтоксикации продуктами распада из толстой кишки. Современную формулировку данного состояния в 1914 г. дал Хьюго Шоттмюллер, обозначив сепсис состоянием микробной инвазии из ворот инфекции в кровеносное русло, приводящее к развитию признаков болезни. С того времени такие термины, как «бактериемия», «септицемия» (термин «септицемия» в силу своей неопределенности вызывает большие трудности в интерпретации данных, его применение рекомендовано исключить из врачебной практики), «сепсис», «синдром сепсиса» и «септический шок», использовались взаимозаменяемо для обозначения пациентов, проявляющих системные реакции на инфекцию без каких-либо специфических диагностических критериев. Высокая смертность при сепсисе стимулировала проведение новых клинических исследований, но отсутствие четкого определения сепсиса затрудняло их интерпретацию. И в 1992 г. была предпринята подобная попытка, где сепсис был определен как системный воспалительный ответ на наличие инфекции. В «Surviving Sepsis Campaign 2012» сепсисом называют наличие инфекции (вероятное или задокументированное) вместе с системной реакцией организма на неё. А тяжёлый сепсис – это бактериемия вместе с полиорганной дисфункцией или гипоперфузией тканей.

Ключевые слова: сепсис, септицемия, бактерии, воспаление, патофизиология**PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF SEPSIS DIAGNOSIS****¹Gechas A.A., ¹Shalin V.V., ²Shalin V.A., ¹Novikov A.A., ¹Lyakhova L.N.**¹*National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev, Saransk, e-mail: vladshalin190@gmail.com;*²*Clinical Hospital No. 6 named after G.A. Zakharin, Penza*

Sepsis is a serious health problem associated with high mortality and high costs despite the fact that the understanding of the pathophysiology of sepsis has improved over the past century, a lot of data has been obtained at the molecular and cellular levels. New clinical recommendations are emerging, so in 2012 the clinical guide on severe sepsis and septic shock «Surviving Sepsis Campaign 2012» was updated, which emphasized the importance of targeted therapy in the management of patients with sepsis. The word «sepsis» has been known since the time of Hippocrates, which was used in the medical literature to describe diseases that arise as a result of auto-intoxication with decay products from the colon. The modern formulation of this condition was given in 1914 by Hugo Shottmuller, who designated sepsis as a state of microbial invasion from the gate of infection into the bloodstream, leading to the development of signs of the disease. Since that time, such terms as «bacteremia», «septicemia» (The term «septicemia», due to its uncertainty, makes it very difficult to interpret the data, its use is recommended to be excluded from medical practice.) «sepsis», sepsis syndrome «and» septic shock « have been used interchangeably to refer to patients showing systemic reactions to infection without any specific diagnostic criteria. The high mortality rate in sepsis stimulated the conduct of new clinical studies, but the lack of a clear definition of sepsis made it difficult to interpret them. And in 1992, a similar attempt was made, where sepsis was defined as a systemic inflammatory response to the presence of an infection. In the «Surviving Sepsis Campaign 2012», sepsis refers to the presence of an infection (probable or documented) together with the systemic reaction of the body to it. And severe sepsis is bacteremia together with multiple organ dysfunction or tissue hypoperfusion.

Keywords: sepsis, septicemia, bacteria, inflammation, pathophysiology

Сепсис в переводе с латинского – гни-ловое. Это особый комплекс разветвленных экстремальных явлений, включающих воспалительные и противовоспалительные процессы, в основе которых лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую).

На сегодня сепсис остается актуальной и до конца не изученной проблемой меди-

цины. Важной чертой данного патологического состояния является глобальное и довольно глубокое нарушение метаболизма в организме, которое приводит к развитию полиорганной недостаточности и смерти

За последние 40 лет заболеваемость тяжелым сепсисом значительно увеличилась. Но внутрибольничная смертность для пациентов с сепсисом сократилась с 28% до 18%. При острой дисфункции органов тяжелый

сепсис у пациентов, поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии, по оценкам, увеличился с 7,2% до 11,1% в течение периода наблюдения. По некоторым данным у женщин сепсис встречается реже. Причины полового различия остаются неизвестными, хотя попытки объяснить данное явление по-прежнему актуальны, это связывают с действием половых гормонов на механизмы врожденного и адаптивного иммунитета и сердечно-сосудистую систему путем активации ряда цитокинов. Раса, вероятно, также является фактором риска развития сепсиса. Заболеваемость сепсисом в США у афроамериканцев выше, чем у представителей других рас. Возможное объяснение таких показателей заключается в доступе к современной медицинской помощи, бедности, иммунизации и сопутствующих заболеваний, включая ВИЧ, диабет, хронические заболевания почек и расстройства, возникающие на фоне приёма психоактивных веществ, не исключается наследственная предрасположенность. У пожилых пациентов вероятность развития сепсиса гораздо выше. Согласно данным выписок из 500 больниц США 65% случаев сепсиса пришлось на граждан старше 65 лет. При наличии коморбидности у таких пациентов риск смерти на фоне сепсиса увеличивался в несколько раз. Самая высокая смертность была связана с коморбидным циррозом или метастатическим раком. Таким образом, пожилой возраст является важным фактором риска возникновения сепсиса и смертности от него, что частично объясняется и сопутствующими патологиями. Старение населения, вероятно, объясняет рост заболеваемости сепсисом в промышленных странах.

В исследовании из 7000 пациентов, находившихся в отделениях интенсивной терапии в разных клиниках и странах мира и заболевших сепсисом, наиболее частым местом проникновения возбудителя в системный кровоток послужили лёгкие (64%), затем брюшная полость (20%), непосредственно сразу в кровоток (15%) и почечный и мочеполовой тракты (14%). На 70% инфицированных доля грамположительных возбудителей составила 47% (золотистый стафилококк 20%), другая часть пришлась на грамотрицательных микробов (20% синегнойная палочка и 16% Эшерихия коли) и грибов. Причем были получены данные, что у ряда пациентов была кандидозная инфекция, что ухудшило их прогноз [1].

Цель исследования: изучить и систематизировать известные данные о патофизиологии сепсиса, которые позволяют своевременно диагностировать данный патологический процесс.

Патофизиология. Сепсис является чувствительным ко времени состоянием. Некоторые вмешательства улучшили исходы у пациентов с сепсисом, но тяжелый сепсис всё ещё имеет высокий уровень смертности. Хоткисс и соавт. сделали предположение, что иммунологические ответы могут быть различными у пациентов с сепсисом. Некоторые пациенты могут иметь очень короткую гиперовоспалительную стадию, прежде чем перейти на гиповоспалительную [2, 3].

Теория «преувеличения воспалительного ответа»

Льюисом Томасом была популяризирована теория о том, что защита от организма хозяина, а не от микроорганизма ответственна за заболеваемость и смертность от сепсиса. Системная аутовоспалительная реакция врожденной иммунной системы становится чрезмерной, что и приводит к повреждению. Клетки иммунной системы распознают не только микроорганизмов (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; ПАМП), но и повреждённые ткани (молекулярный фрагмент, связанный с повреждением; ДАМП), вызывая как инфекционный, так и неинфекционный воспалительный ответ. Значительное количество ДАМП, образующихся в ходе альтерации тканей, высоко стимулируют иммунную систему хозяина и создают неконтролируемые провоспалительные реакции, часто называемые «цитокиновой бурей». Данная концепция была подтверждена на моделях сепсиса у животных (инъекция липополисахарида, бактериальная инъекция и др.). Кроме того, генетическая делеция и антагонизм некоторых провоспалительных медиаторов улучшали выживаемость септических животных [4, 5].

Открытие одного из Toll-подобных рецепторов (ТПР), называемого рецептором опознавания паттерна, расширило понимание патофизиологии сепсиса. ТПР распознают ПАМП и ДАМП, стимулируют внутриклеточную передачу сигналов, ведущую к продукции провоспалительных цитокинов. Так, например, ТПР4 необходим для распознавания липополисахарида грамотрицательных бактерий (пример ПАМП) и медиатор поздней фазы сепсиса амфотерин (пример ДАМП). Терапия, направленная на использование антагонистов ТПР4, показала неоднозначные результаты. В одних случаях она имела положительную динамику, в других отрицательную [6, 7].

Адекватное и своевременное привлечение лейкоцитов к участкам локализации инфекции является одной из важных особенностей успешного иммунного ответа.

Перед попаданием лейкоцитов в очаг инфекции они проходят несколько этапов: прикрепление, роллинг, плотная адгезия, трансмиграция, хемотаксис, активация и фагоцитоз. Молекулы адгезии, такие как селектины, интегрины и молекулы межклеточной адгезии, являются основными компонентами во включении лейкоцитов в воспалительную реакцию. Рекрутирование лейкоцитов нарушается при редком генетическом дефиците лейкоцитарной адгезии (ЛАД). Потеря бета2-интегринов в ЛАД 1 типа приводит к глубоким изменениям, характеризующимся угнетением способности нейтрофилов к мобилизации во внеклеточные воспалительные участки, сопровождающимся рецидивирующими и тяжёлыми инфекциями [8, 9].

На сегодняшний день проводятся лабораторные исследования по инаktivации молекул адгезии на трансгенных мышах.

При локальной инфекции лейкоциты мигрируют и активируются только в месте инфекции. У пациентов с сепсисом хемотаксис нарушен, и привлечение лейкоцитов к исходным участкам инфекции снижено. На этом фоне происходит всплеск медиаторов воспаления, что может вызывать системную активацию лейкоцитов, приводящую к секвестрации лейкоцитов за пределами очага инфекции. Так, нейтрофилы, передовые клетки врождённого иммунитета, попадают в большинство тканей через посткапиллярные венулы. Но в легких они проходят через капилляры. При возникновении тяжелой инфекции, когда первичная локализация возбудителя определяется не в легких, нейтрофилы всё еще могут быть секвестрированы в них, так как капилляры в несколько раз меньше венул, что приводит к более быстрой активации нейтрофилов [10, 11].

Дополнительный вопрос состоит во влиянии типа микроорганизмов на миграцию лейкоцитов. Основное различие между грамположительным и грамотрицательным сепсисом находится в стадии разработки. Вероятно, если направить лейкоциты в место инфекции, то это поможет пациентам бороться с сепсисом наиболее эффективно.

Теория «апоптоза»

В лабораторных и клинических исследованиях было установлено, что первоначальный гипервоспалительный ответ сопровождался быстрой активацией устойчивого противовоспалительного механизма. В некоторых случаях, он может быть преувеличенным и иммунодепрессивным («иммунопарализис») [12, 13].

При аутопсии пациентов, погибших от сепсиса, был отмечен обширный апоптоз

лимфоцитов и эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта. В селезёнках у пациентов с сепсисом отмечалось снижение CD4⁺-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Мыши с высокой экспрессией антиапоптотического белка bcl-2 лучше выживали после сепсиса, вызванного перевязкой слепой кишки и её последующим проколом. Ингибирование ряда каспаз также улучшало выживаемость мышей в той же модели [14, 15].

Как антиапоптотическая терапия может помочь? Во время сепсиса происходит смещение иммунного ответа от T_H1 к T_H2, что на фоне апоптоза лимфоцитов приводит к значительной иммуносупрессии на фоне снижения ИФНгамма (ответ T_H2). Но целенаправленное введение некротических клеток увеличивало выживание с увеличением ИФНгамма (ответ T_H1) [16, 17].

Анергия (отсутствие реакции иммунной системы на антиген) – при этом T-хелперы не способны к пролиферации и выработке цитокинов, также отмечено снижение функции T-хелперов 1-го типа и отсутствие увеличения выработки противовоспалительных цитокинов T-хелперами 2-го типа. Дефекты пролиферации T-лимфоцитов и способности их к секреции цитокинов приводят к высокой летальности при сепсисе. Одним из механизмов сепсис-индуцированной анергии является дисрегуляция апоптоза. При сепсисе большее число лимфоцитов, эпителиальных клеток ЖКТ погибают вследствие апоптоза. Тип смерти клетки определяет иммунологические свойства выживших иммунных клеток. Так, клетки, погибшие от апоптоза, индуцируют развитие анергии или выработку противовоспалительных цитокинов, которые нарушают реакцию на патоген, а некротизированные клетки активируют иммунную защиту, приводя к стимуляции секреции провоспалительных цитокинов и усиливая антимикробную защиту. Макрофаги, переварившие некротизированные клетки, стимулируют T-хелперы к выработке провоспалительных цитокинов (T_H1), а макрофаги, переварившие клетки, погибшие от апоптоза, стимулируют T-хелперы к синтезу противовоспалительных цитокинов (T_H2) или приводят к развитию анергии [18, 19].

Гибель иммунных клеток. При фатальном развитии сепсиса наблюдается глубокая, прогрессирующая апоптоз-индуцированная потеря клеток адаптивной иммунной системы. Несмотря на сохранность (отсутствие разрушения) T-супрессоров (CD8), естественных киллеров и макрофагов, сепсис приводит к значительному уменьшению количества В-лимфоцитов, T-хелперов и дендритических клеток. Потеря лимфоци-

тов и дендритических клеток особенно важна, так как происходит при развитии жизнеугрожающей инфекции, когда ожидается усиленная реакция клонирования лимфоцитов. Потеря В-лимфоцитов, Т-хелперов и дендритических клеток уменьшает выработку антител, активацию макрофагов и презентацию антигена соответственно. Предотвращение апоптоза лимфоцитов в экспериментальных работах улучшало выживаемость при сепсисе [20, 21].

При аутопсии, о которой говорилось выше, не было обнаружено гибели клеток в сердце, легких, печени и почках. Хотя именно эти органы демонстрировали значительную дисфункцию. Ранний сепсис сопровождается снижением системного сосудистого сопротивления и метаболическим ацидозом с высоким сердечным выбросом. Прогрессирование сепсиса приводит к снижению сократительной способности миокарда, которая является обратимой [22].

Поэтому возникает вопрос, почему эти нарушения возникают без гибели клеток? При сепсисе должно происходить перераспределение микрососудистого кровотока со снижением доставки кислорода к тканям. Но в опытах напряжение кислорода увеличено. В ряде исследований было обнаружено, что при сепсисе с дисфункцией органов и неблагоприятным исходом отмечалось избыточное образование окиси азота, антиоксидантное истощение, дисфункция митохондрий и снижение синтеза аденозинтрифосфата в биопсийных мышцах. Поэтому появилась идея о том, что во время сепсиса ткани утрачивают способность усваивать кислород на фоне митохондриальной дисфункции. Окислительное фосфорилирование является основным процессом для образования клеточного источника энергии АТФ. Действительно, было выявлено, что сепсис сопровождается ингибированием цитохрома с (IV комплекс в дыхательной цепи). Точный механизм такого явления пока не известен, хотя имеются предположения об антагонизме сероводорода к цитохрому с [23].

Диагностика. «Золотым стандартом» в диагностике инфекции ранее считалась гемокультура, но чувствительность данного метода имела невысокие значения 25–42%. А отрицательный результат не всегда свидетельствует об отсутствии возбудителя в крови. Антибиотикотерапия нередко дает ложноположительные результаты [24].

Наиболее современным методом диагностики является полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая увеличить концентрацию фрагментов ДНК

возбудителя. Но высокая стоимость данной методики ограничивает её дальнейшее распространение [25].

Сегодня используют ряд лабораторных маркеров сепсиса, куда относятся С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), прокальцитонин (ПКЦ), пресепсин (П-СЕП), нейтрофил CD64.

С-реактивный белок синтезируется в печени под влиянием ИЛ-6 и ряда других цитокинов. Но он является малоспецифичным, так как его концентрация возрастает при любой воспалительной реакции. Похожий случай отмечается и у ИЛ-6, который синтезируется Т-клетками и макрофагами.

Прокальцитонин является предшественником гормона щитовидной железы кальцитонина. При воспалительном инфекционном процессе уровень прокальцитонина резко увеличивается с уменьшением кальцитонина. Но он также обладает невысокой специфичностью. Его концентрация может повышаться и при массовой гибели клеток, при сепсисе увеличение содержания прокальцитонина происходит с задержкой, поэтому могут быть ложноотрицательные результаты [26].

Пресепсин (П-СЕП) – это высокоэффективный маркер, обладающий высокой специфичностью. По своей структуре пресепсин является мембранным гликопротеином моноцитов и макрофагов, который образует комплексы с липополисахаридом и липополисахаридсвязывающим белком. В дальнейшем он расщепляется катепсином D и рядом других протеаз плазмы с образованием N-терминального фрагмента. В проведенных исследованиях было отмечено, что уровень пресепсина выше у инфицированных, чем у неинфицированных. Также его концентрация будет значительно выше при тяжелом сепсисе. Поэтому П-СЕП, как маркер, хорошо подходит для ранней диагностики сепсиса, его тяжести и прогноза. Пресепсин имеет 100% чувствительность к инфекциям, подтвержденным гемокультурами [27].

Нейтрофил CD64 – мембранный гликопротеин, Fc-рецептор к иммуноглобулинам изотипа IgG с высокой аффинностью. CD64 экспрессируется постоянно на мембранах моноцитов и макрофагов. При обнаружении его на поверхности нейтрофилов можно говорить о наличии инфекции и сепсиса, специфичность CD64 составляет 76%, а чувствительность 85% [28].

Заключение

Несмотря на то, что проводятся многочисленные исследования, сепсис остается трудным для лечения заболеванием с сохра-

нением высокого уровня смертности. Но результаты выживаемости улучшились благодаря грамотной поддерживающей терапии, быстрой дифференциальной диагностике, назначению антибиотиков с учётом чувствительности, проведению инфузионной терапии при септическом шоке, появлению новых рекомендаций по переливанию компонентов крови, усовершенствованию методов профилактики внутрибольничной инфекции. Современные клинические рекомендации могут во многом помочь при ведении пациентов с сепсисом. С анестезиологической и хирургической точки зрения раннее выявление источника инфекции, его контроль, а также поддержание гемодинамических показателей являются ключом к получению благоприятного исхода. Вместе с тем необходимо прилагать усилия для улучшения нашего понимания фундаментальной патофизиологии и причин смерти.

Но множество проблем остаются открытыми. Так, например, будут ли новые методы лечения способствовать снижению частоты развития острой почечной недостаточности? Будут ли получены новые антибиотики в эпоху высокой резистентности микроорганизмов к ним? Будут ли найдены наиболее чувствительные и высокоспецифичные биомаркеры сепсиса? Появятся ли общепринятые определения сепсиса, подходы к профилактике, диагностике и лечению? Эти и множество других вопросов только предстоит решить.

Список литературы

1. Paoli C.J., Reynolds M.A., Sinha M., Gitlin M., Crouser E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States-An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level. *Critical Care Medicine*. 2018. Vol. 46. P. 1889–1897. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003342.
2. Rocheteau P., Chatre L., Briand D., Mebarki M., Jouvion G., Bardon J., Crochemore C., Serrani P., Lecci P.P., Latil M. Sepsis induces long-term metabolic and mitochondrial muscle stem cell dysfunction amenable by mesenchymal stem cell therapy. *Nature Communication*. 2015. Vol. 6. P. 10145. DOI: 10.1038/ncomms10145.
3. Stone M.J. Regulation of Chemokine-Receptor Interactions and Functions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18. P. 2415. DOI: 10.3390/ijms18112415.
4. Kumar V. Targeting macrophage immunometabolism: Dawn in the darkness of sepsis. *International immunopharmacology*. 2018. Vol. 58. P. 173–185. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.03.005.
5. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*. 2016. Vol. 315. P. 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
6. Churpek M.M., Zdravetz F.J., Winslow C., Howell M.D., Edelson D.P. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015. Vol. 192 (8). P. 958–964.
7. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W., Liu V.X., Deutschman C.S., Angus D.C., Rubenfeld G.D., Singer M., Sepsis Definitions Task F. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*. 2016. Vol. 315. P. 775–787. DOI: 10.1001/jama.2016.0289.
8. David S., Brunkhorst F.M. Sepsis-3: What has been confirmed in therapy? *Internist (Berlin)*. 2017. Vol. 58. P. 1264–1271. DOI: 10.1007/s00108-017-0338-5.
9. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. 2017. Vol. 43. P. 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
10. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., Brunkhorst F.M., Rea T.D., Scherag A., Rubenfeld G., Kahn J.M., Shankar-Hari M., Singer M. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*. 2016. Vol. 315. P. 762–774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288.
11. Kwan A., Hubank M., Rashid A., Klein N., Peters M.J. Transcriptional instability during evolving sepsis may limit biomarker based risk stratification. *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (3). P. e60501.
12. Peach B.C. Implications of the new sepsis definition on research and practice. *Journal of Critical Care*. 2017. Vol. 38. P. 259–262. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.11.032.
13. Churpek M.M., Snyder A., Han X., Sokol S., Pettit N., Howell M.D., Edelson D.P. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017. Vol. 195. P. 906–911. DOI: 10.1164/rccm.201604-0854OC.
14. Simpson S.Q. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest*. 2016. Vol. 149. P. 1117–1118. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.653.
15. Arens C., Bajwa S.A., Koch C., Siegler B.H., Schneck E., Hecker A., Weiterer S., Lichtenstern C., Weigand M.A., Uhle F. Sepsis-induced long-term immune paralysis—results of a descriptive, explorative study. *Critical Care Medicine*. 2016. Vol. 20. P. 93. DOI: 10.1186/s13054-016-1233-5.
16. Gaieski D.F., Edwards J.M., Kallan M.J., Carr B.G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Critical Care Medicine*. 2013. Vol. 41 (5). P. 1167–1174.
17. Moser J., Heeringa P., Jongman R.M., Zwiers P.J., Niemarkt A.E., Yan R., de Graaf I.A., Li R., Ravasz Regan E., Kumpers P. Intracellular RIG-I Signaling Regulates TLR4-Independent Endothelial Inflammatory Responses to Endotoxin. *Journal of Immunology*. 2016. Vol. 196. P. 4681–4691. DOI: 10.4049/jimmunol.1501819.
18. Qiu Z., He Y., Ming H., Lei S., Leng Y., Xia Z.Y. Lipopolysaccharide (LPS) Aggravates High Glucose- and Hypoxia/Reoxygenation-Induced Injury through Activating ROS-Dependent NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis in H9C2 Cardiomyocytes. *Journal of Diabetes Research*. 2019. P. 8151836. DOI: 10.1155/2019/8151836.
19. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K., et al. International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015.
20. Gupta N., Richter R., Robert S., Kong M. Viral Sepsis in Children. *Frontiers in Pediatrics*. 2018. Vol. 6. P. 252. DOI: 10.3389/fped.2018.00252.
21. Venet F., Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nature*

- Reviews Nephrology. 2018. Vol. 14. P. 121–137. DOI: 10.1038/nrneph.2017.165.
22. Deng M., Tang Y., Li W., Wang X., Zhang R., Zhang X., Zhao X., Liu J., Tang C., Liu Z. The Endotoxin Delivery Protein HMGB1 Mediates Caspase-11-Dependent Lethality in Sepsis. *Immunity*. 2018. Vol. 49. P. 740–753.e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.08.016.
23. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369 (9). P. 840–851.
24. Van der Poll T., van de Veerdonk F.L., Scicluna B.P., Netea M.G. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nature Reviews Immunology*. 2017. Vol. 17. P. 407–420. DOI: 10.1038/nri.2017.36.
25. Kaukonen K.-M., Bailey M., Pilcher D., Cooper D.J., Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 372 (17). P. 1629–1638
26. Hou J., Chen Q., Zhang K., Cheng B., Xie G., Wu X., Luo C., Chen L., Liu H., Zhao B. Sphingosine 1-phosphate Receptor 2 Signaling Suppresses Macrophage Phagocytosis and Impairs Host Defense against Sepsis. *The American journal of anesthesiology*. 2015. Vol. 123. P. 409–422. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000725.
27. Ait-Oufella H., Bige N., Boelle P.Y., et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Medicine*. 2014. Vol. 40 (7). P. 958–964.
28. Guo Y., Patil N.K., Luan L., Bohannon J.K., Sherwood E.R. The biology of natural killer cells during sepsis. *Immunology*. 2018. Vol. 153. P. 190–202. DOI: 10.1111/imm.12854.

СТАТЬЯ

УДК 616.9:578.834.1

**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КОРЬЮ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ
В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**^{1,2}**Макембаева Ж.И.**¹*Научно-производственное объединение «Профилактическая медицина»
Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек;*²*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
Бишкек, e-mail: janka-mji@mail.ru*

В данной статье рассмотрены некоторые аспекты заболеваемости корью в Кыргызской Республике в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Среди инфекционных и паразитарных болезней корь продолжает оставаться одним из наиболее опасных вирусных заболеваний, способных вызвать вспышку, переходящую в эпидемию, в достаточно короткие сроки и на достаточно большой территории страны. Усиление инфраструктуры и служб здравоохранения, регулярная иммунизация, а также повышение уровня жизни, повышение доходов на душу населения, улучшение условий жизни населения страны будут способствовать значительному повышению качества жизни и снижению риска инфицирования населения Кыргызской Республики корью и другими инфекционными болезнями. Инфекционные заболевания выступают индикаторами не только низкого уровня вакцинации от кори, но и индикаторами недополучения жизненно важных услуг здравоохранения именно теми группами населения, которые подвержены наибольшему риску. Проведен анализ динамики заболеваемости различными инфекционными и паразитарными болезнями в Кыргызской Республике за 2016–2020 гг. показывающий относительно стабильный рост, при этом только в 2020 г. этот показатель составил 1104772 чел., что значительно меньше, чем в предыдущие годы (особенно в 2017 г.).

Ключевые слова: корь, снижение риска инфицирования населения, инфекционные заболевания, актуальные проблемы коревой инфекции у взрослых, вспышка, переходящая в эпидемию, некоторые аспекты заболеваемости корью в Кыргызской Республике в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19

**THE INCIDENCE OF MEASLES IN THE KYRGYZ REPUBLIC DURING
THE COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION PANDEMIC**^{1,2}**Makembaeva Zh.I.**¹*Scientific and Production Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Health
of the Kyrgyz Republic, Bishkek;*²*Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: janka-mji@mail.ru*

This scientific article examines some aspects of the incidence of measles in the Kyrgyz Republic during the COVID-19 coronavirus infection pandemic. Among infectious and parasitic diseases, measles continues to be one of the most dangerous viral diseases that can cause an outbreak that turns into an epidemic in a fairly short time and over a fairly large territory of the country. The strengthening the infrastructure and health services, the regular immunization, as well as improving living standards, increasing per capita income, improving living conditions of the country's population will significantly improve the quality of life and reduce the risk of infection of the population of the Kyrgyz Republic with measles and other infectious diseases. Infectious diseases are not only indicators of low vaccination rates against measles, but also indicators of the undermining of essential health services by those populations most at risk. The analysis of the dynamics of the incidence of various infectious and parasitic diseases in the Kyrgyz Republic for the period 2016 – 2020 has been carried out. showing relatively stable growth.

Keywords: measles, reduce the risk of infection of the population, infectious diseases, topical issues of measles infection in adults, an outbreak that turns into an epidemic, some aspects of the incidence of measles in the Kyrgyz Republic during the COVID-19 coronavirus infection pandemic

В изучении вопросов, связанных с корью и исследованием характера и динамики заболеваемости корью в Кыргызской Республике в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, важное место занимает изучение исследований отечественных и зарубежных учёных, материалов ВОЗ, протоколов, рекомендованных ВОЗ, протоколов, применяемых в Кыргызской Республике, материалов официальных сайтов государственных органов системы здравоохранения Кыргызской Республики и других стран, материалов официального сайта

Национального статистического комитета Кыргызской Республики.

Цель исследования – изучение характера и динамики заболеваемости корью в Кыргызской Республике в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено с использованием метода теоретического анализа, формализации, классификации, статистического анализа, а также синтеза, дедукции и индукции. Оно основывается на методах

теоретического анализа, формализации и классификации в рамках системного подхода. В частности, использовались нормативные акты Кыргызской Республики, информация государственных и негосударственных структур в период очередной вспышки кори и эпидемий кори, а также статистические данные по заболеваемости корью в Кыргызской Республике. Для данного исследования использовалась обзорная информация, позволившая провести анализ актуальных статистических данных (статистический анализ), на основании которых была сформирована база пятилетних ретроспективных данных. Статистический анализ позволил провести детальное исследование по заболеваемости корью в период очередной вспышки кори в 2017 г. и эпидемии кори в последующие три года подряд, далее посредством метода индукции были сделаны выводы, связанные с оценкой качества и своевременности проведения иммунизации в прошлые периоды, а оценка качества среды проживания и функционирования населения Кыргызской Республики позволила сформулировать основные направления и параметры предупреждающих противокоревых мероприятий на уровне государства. Следует отметить, что для оценки качества положительного влияния среды проживания населения страны, особенно в региональном разрезе, использовалась более узкая оценка определения эффективности системы государственной поддержки бедного населения страны и активного стимулирования здорового образа жизни. Кроме того, был использован метод формализации в части обобщения теоретических аспектов сущности кори как инфекционного вирусного заболевания с очень высоким уровнем контагиозности, быстро распространяющегося в неблагоприятной среде, а также при невысоком уровне доходов и плохом питании. Для представления общей оценки качества проживания населения Кыргызской Республики была использована интегральная оценка в период очередной вспышки кори в 2017 г. и очередной эпидемии кори с 2018 по 2020 г. включительно по методике Пирсона. В частности, на основании оценки наглядно определяются сильные и слабые стороны среды проживания населения (при этом был также использован метод синтеза). Статистические данные по заболеваемости корью в Кыргызской Республике позволили провести статистический анализ динамики периодически возникающих общих вспышек кори и эпидемии кори, а также оценить характер течения заболеваемости корью в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

Синтез полученных исходных данных позволил сформулировать ряд предложений, направленных на принятие мер, связанных с необходимостью развития иммунизации в стране, а также по совершенствованию среды проживания населения Кыргызской Республики как одного из важных направлений предупреждающих мероприятий, направленных на снижение вероятности возникновения и распространения опасного вирусного заболевания.

Результаты исследования и их обсуждение

Инфекционные заболевания выступают индикаторами не только низкого уровня вакцинации, но также индикаторами недополучения жизненно важных услуг здравоохранения именно теми группами населения, которые подвержены наибольшему риску инфицирования. В Кыргызской Республике инфекционные заболевания постоянно выступают острой проблемой, которую необходимо экстренно решать в кратчайшие сроки, чтобы избежать негативных последствий, связанных с их быстрым распространением на всей территории страны.

Среди инфекционных и паразитарных болезней корь продолжает оставаться одним из наиболее опасных вирусных заболеваний, способных вызвать вспышку, переходящую в эпидемию, в достаточно короткие сроки и на достаточно большой территории страны, причём не только среди детей и подростков, но и взрослого населения, у которого эта болезнь протекает тяжёло и с большей частотой наступления случаев осложнений после перенесённой кори (начиная с менее тяжёлых состояний в виде диареи, фолликулярной ангины, гнойного конъюнктивита, ларингита, фарингита и отита, афтозного стоматита и завершая достаточно тяжёлыми состояниями, связанными с ларинготрахеитом, ларинготрахеобронхитом, энтероколитом, гастроэнтероколитом, обструктивным бронхитом, бронхопневмонией, пневмонией, коревым менингитом, коревым энцефалитом, панэнцефалитом, нейросенсорной тугоухостью, слепотой, приводящих к стойкой инвалидизации и, в отдельных случаях, к летальному исходу) [1–4].

Корь представляет собой острое инфекционное вирусное заболевание с высоким уровнем контагиозности, возбудителем которого является вирус кори.

Следует отметить, что вспышки кори, переходящие в эпидемию, из-за высокой заразности этой болезни, которая передаётся воздушно-капельным путём, наблюдались в Кыргызской Республике на протяжении прошедших 30 лет достаточно часто с ин-

тервалом от 3 лет до 5–7 лет и с активным распространением среди населения. Показатели заболеваемости корью в Кыргызской Республике в последние три года: с 2018 г. (1007 чел.), в течение 2019 г. (2380 чел.) и по 2020 г. (733 чел.) остаются достаточно высокими и свидетельствуют о сильно «затянувшимся характере» эпидемии кори на территории страны. Заболевшими были дети и взрослые, которые не болели ранее корью и не были вакцинированы. В пределах зоны особого риска постоянно оказываются люди с иммунодефицитными состояниями: 1) люди с первичными и вторичными иммунодефицитами (иммунодефицитными состояниями), прежде всего ВИЧ-инфицированные люди; 2) люди с лейкемией, люди с онкологическими заболеваниями и пациенты, получающие лучевую и/или химиотерапию; 3) люди с иммунодефицитными состояниями после трансплантации органов и тканей; 4) люди, получающие высокие дозы стероидов. Кроме этих категорий граждан в зоне особого риска находятся: 1) беременные женщины; 2) дети младшего возраста; 3) студенты, подверженные большим умственным и физическим нагрузкам, которым крайне важно постоянно поддерживать на должном уровне свой иммунитет [5, 6]. Надо отметить, что уязвимость иммунитета возникает ещё и на фоне высокого ритма жизни, плохой экологии и современных повышенных нагрузок.

Проведенное исследование показывает, что имеющаяся среда и образ жизни людей являются достаточно благоприятными для распространения вируса кори в силу того, что они выступают одними из ведущих факторов, оказывающих влияние на возникновение и распространение заболевания. Поскольку неблагополучие образа жизни, а также недостаточность и однообразие питания и, во многих регионах, отсутствие чистой питьевой воды создают условия для увеличения числа людей, болеющих корью. Тем не менее прилагаются все возможные усилия в создании эффективного государственно-

го механизма стимулирования и поддержки развития иммунизации в стране, а среда проживания в Кыргызской Республике подвергается постоянному совершенствованию, что приносит в некоторой степени свой реальный результат в виде улучшения общих условий жизни населения Кыргызской Республики. В то же время есть определённые аспекты, такие как сложность в получении различного рода статистических данных в системе здравоохранения Кыргызской Республики, которые препятствуют формированию благоприятной основы для реализации инициативы развития иммунизации в сложившейся среде. Поэтому система современного здравоохранения в Кыргызской Республике должна включать в себя действенный механизм, обеспечивающий соблюдение и защиту прав каждого человека на получение своевременной и качественной медицинской помощи, особенно в период эпидемиологического неблагополучия.

При проведении исследования выявленные закономерности позволяют констатировать, что естественный иммунитет может справиться с заболеванием при условии поддержания правильного здорового и подвижного образа жизни, при полноценном и разнообразном питании, получении свободного доступа к хорошей питьевой воде, соблюдении правильного режима сна и бодрствования. Однако значительная часть населения живет не в идеальных условиях, и не всем слоям населения Кыргызской Республики доступны вышеуказанные блага. Поэтому при длительном проживании в неблагоприятных условиях показана, прежде всего, профилактика с помощью вакцинации для создания активного иммунитета. Плановая вакцинопрофилактика живой коревой вакциной (ЖКВ) проводится в соответствии с календарем прививок для создания активного иммунитета у детей и взрослых при отсутствии у них противокоревых антител. Хотя вакцинация от кори производится живым вирусом кори, передача вакцинного штамма вируса кори среди людей не была зафиксирована [7].

Таблица 1

Численность людей, впервые заболевших инфекционными и паразитарными болезнями, в Кыргызской Республике за 2016–2020 гг. (чел.)*

Заболевания	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
Число заболевших людей с впервые установленным диагнозом	1391379	1590013	1584639	1553429	1104772
<i>Изменение числа заболевших людей с впервые установленным диагнозом (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	<i>-287318</i>	<i>198634</i>	<i>-5374</i>	<i>-31210</i>	<i>-448657</i>
Инфекционные и паразитарные болезни	69879	88420	89591	93560	90609
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	<i>-44075</i>	<i>18541</i>	<i>1171</i>	<i>3969</i>	<i>-2951</i>
Корь	–	5	1007	2380	733

Продолжение табл. 1					
Заболевания	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)	-17783	5	1002	1373	-1647
Темп роста (в процентах)	–	–	20140,0	236,4	30,8
Средневзвешенный темп роста (в процентах)	6802,4				
Темп прироста (в процентах)	–	–	20040,0	136,4	-69,2
Средневзвешенный темп прироста (в процентах)	6702,4				
Удельный вес заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом в Кыргызской Республике (в процентах)	–	0,0003	0,06	0,15	0,07
Средневзвешенный удельный вес заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом в Кыргызской Республике (в процентах)	0,07				
Абсолютное увеличение (абсолютное уменьшение (-)) удельного веса заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом в Кыргызской Республике	–	0,0003	0,0597	0,09	-0,08
Средневзвешенное абсолютное увеличение (абсолютное уменьшение (-)) удельного веса заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом в Кыргызской Республике	0,07				
Удельный вес заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в Кыргызской Республике (в процентах)	–	0,006	1,12	2,54	0,81
Средневзвешенный удельный вес заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в Кыргызской Республике (в процентах)	1,119				
Абсолютное увеличение (абсолютное уменьшение (-)) удельного веса заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в Кыргызской Республике	–	0,006	1,114	1,42	-1,73
Средневзвешенное абсолютное увеличение (абсолютное уменьшение (-)) удельного веса заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в Кыргызской Республике	0,2025				
Отношение показателя «Удельный вес заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом в Кыргызской Республике, (в процентах)», к показателю «Удельный вес заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом (в процентах)»	–	0,00005	0,01	0,025	0,009
Брюшной тиф и паратифы	36	30	7	5	2
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	-6	-23	-2	-3
Паротит эпидемический	328	285	273	1340	120
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	-43	-12	1067	-1220
Вирусный гепатит (включая сывороточный)	14615	8936	10373	10580	4805
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	-5679	1437	207	-5775
Грипп и острые инфекции верхних дыхательных путей	263077	194778	225368	190826	190443
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	-68299	30590	-34542	-383
Острые кишечные инфекции	30677	32081	31488	32854	11041
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	1404	-593	1366	-21813
Сальмонеллезные инфекции	82	162	498	199	50
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	80	336	-299	-149
Дифтерия	1	1	–	–	–
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	0	–	–	–

Окончание табл. 1					
Заболевания	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
Коклюш	195	162	610	436	97
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	-33	448	-174	-339
Менингококковая инфекция	16	11	7	11	5
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	-5	-4	4	-6
Бруцеллез	925	1012	787	869	582
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	87	-225	82	-287
Чесотка	750	684	547	562	406
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	-66	-137	15	-156
Малярия	6	2	1	1	–
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	-4	-1	0	–
Сибирская язва	12	7	29	2	12
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	-5	22	-27	10
Эхинококкоз	963	941	906	970	653
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	-22	-35	64	-317
Удельный вес заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом (в процентах)	5,0	5,6	5,7	6,0	8,2
Средневзвешенный удельный вес заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом (в процентах)	6,1				
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	0,6	0,1	0,3	2,2
Темп роста (в процентах)	–	112,0	101,8	105,3	136,7
Средневзвешенный темп роста (в процентах)	114,0				
Темп прироста (в процентах)	–	12,0	1,8	5,3	36,7
Средневзвешенный темп прироста (в процентах)	14,0				

* Источник: По данным материалов официального сайта Национального статистического комитета Кыргызской Республики [8].

Анализ динамики заболеваемости различными инфекционными и паразитарными болезнями показывает относительно стабильный рост с 2016 г. вплоть до 2020 г., когда наблюдалось незначительное снижение, с общим средневзвешенным темпом роста 114,0% и с общим средневзвешенным темпом прироста 14,0%. При этом удельный вес заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом колеблется в пределах от 5,0% в 2016 г. до 8,2% в 2020 г. Средневзвешенный удельный вес заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом за анализируемый период составляет 6,1%. При этом удельный вес заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом в 2020 г. составил 8,2%, что значительно превышает значение этих же показателей за прошедшие годы (с 2016 по 2019 г. вклю-

чительно), когда средневзвешенный удельный вес заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом за период с 2016 по 2019 г. составлял в среднем 5,6%. Средневзвешенный темп роста средневзвешенного удельного веса заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом за анализируемый период составляет 114,0%. Средневзвешенный темп прироста средневзвешенного удельного веса заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом за анализируемый период составляет 14,0%, что показывает существенное возрастание данного показателя и свидетельствует о необходимости принятия кардинальных решений для снижения распространения инфекционных и паразитарных болезней на территории Кыргызской Республики.

Рассчитанный нами показатель «Отношение показателя "Удельный вес заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом в Кыргызской Республике (в процентах)", к показателю "Удельный вес заболевших людей с впервые установленным диагнозом "Инфекционные и паразитарные болезни" в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом (в процентах)"» отражает число людей, впервые заболевших корью, в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом: так, в 2016 г. заболевших корью не было зафиксировано; в 2017 г. на 1000 заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом заболевших корью было 5 чел.; в 2018 г. на 1000 заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом заболевших корью приходился 1 чел.; в 2019 г. на 1000 заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом заболевших корью приходилось 25 чел.; в 2020 г. на 1000 заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом заболевших корью приходилось 9 чел.

Средневзвешенный удельный вес заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом в Кыргызской Республике составляет 0,07%, тогда как средневзвешенный удельный вес заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в Кыргызской Республике достигает уровня 1,12%, что свидетельствует о наличии постоянной потенциальной опасности быстрого распространения кори на территории страны в случае неконтролируемости данного заболевания со стороны государственных органов здравоохранения.

В 2014 г. среди заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» людей с клиническим диагнозом «Корь» было 265 чел., а в 2015 г. среди заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» людей с клиническим диагнозом «Корь» уже было 17783 чел.,

что свидетельствует об очередной (после вспышки кори, перешедшей в эпидемию кори, в 2011 г.) вспышке кори, перешедшей в эпидемию кори, в Кыргызской Республике, которую, однако, удалось элиминировать к началу 2016 г. В 2016 г. среди заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» людей с клиническим диагнозом «Корь» не было зафиксировано. В 2017 г. среди заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» людей с клиническим диагнозом «Корь» было зафиксировано 5 человек. В 2018 г. среди заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» людей с клиническим диагнозом «Корь» уже было зафиксировано 1007 чел., что свидетельствует об очередной вспышке кори, перешедшей в эпидемию кори, на территории страны. В 2019 г. среди заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» людей с клиническим диагнозом «Корь» фактически было зафиксировано уже 2380 чел., что свидетельствует об усилении эпидемии кори на территории страны, которая была реально в обострении в 2018 г. В 2020 г. среди заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» людей с клиническим диагнозом «Корь» было зафиксировано 733 чел., что свидетельствует о снижении темпов прироста эпидемии кори на территории страны на 69,2% по сравнению с предыдущим периодом. Тем не менее численность заболевших людей с впервые установленным клиническим диагнозом «Корь» в 2020 г. оставалась на достаточно высоком уровне (733 чел.) на фоне пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Показатель заболеваемости корью в 2020 г. свидетельствует о наличии существенной проблемы, связанной с данным заболеванием в Кыргызской Республике, которую необходимо экстренно решать в ближайшее время, чтобы снизить, а по возможности, элиминировать болезнь и негативные последствия коревой инфекции.

Среди основных масштабных мероприятий, направленных на борьбу с корью, было и остается проведение вакцинации, особенно детей. Численность детей, получивших вакцинацию (в том числе детей в возрасте 6 лет, получивших ревакцинацию), в Кыргызской Республике за 2016–2020 гг. остаётся достаточно стабильной, хотя средневзвешенное изменение численности детей в возрасте одного года, получивших вакцинацию, в Кыргызской Республике за анализируемый период показывает уменьшение рассматриваемого показателя на 999 детей (табл. 2) [8].

Таблица 2

Численность детей, получивших вакцинацию, в Кыргызской Республике за 2016–2020 гг. (чел.)*

Заболевания	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
Корь (в 1 год)	145329	147092	146399	148273	141333
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	1763	-693	1874	-6940
<i>Средневзвешенное изменение за весь анализируемый период</i>	-999				
<i>Темп роста (в процентах)</i>	–	101,2	99,5	101,3	95,3
<i>Темп прироста (в процентах)</i>	–	1,2	-0,5	1,3	-4,7
<i>Средневзвешенный темп роста за весь анализируемый период (в процентах)</i>	99,3				
<i>Средневзвешенный темп прироста за весь анализируемый период (в процентах)</i>	-0,7				
Корь (в 6 лет)	129143	136596	138957	141161	137982
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	7453	2361	2204	-3179
<i>Средневзвешенное изменение за весь анализируемый период</i>	8839				
<i>Темп роста (в процентах)</i>	–	105,8	101,7	101,6	97,8
<i>Темп прироста (в процентах)</i>	–	5,8	1,7	1,6	-2,2
<i>Средневзвешенный темп роста за весь анализируемый период (в процентах)</i>	101,7				
<i>Средневзвешенный темп прироста за весь анализируемый период (в процентах)</i>	1,7				
Суммарный средневзвешенный темп роста вакцинации детей в возрасте 1 года и 6 лет за весь анализируемый период (в процентах)	100,5				
Суммарный средневзвешенный темп прироста вакцинации детей в возрасте 1 года и 6 лет за весь анализируемый период (в процентах)	0,5				
Паротит эпидемический (в 1 год)	145329	147092	146399	148273	141333
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	1763	-693	1874	-6940
Коклюш (до 1 года)	141601	140504	138459	141821	131498
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	-1097	-2045	3362	-10323
Коклюш (в 2 года)	142559	150418	148771	144728	138870
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	7859	-1647	-4043	-5858
Дифтерия (до 1 года)	141945	140968	139116	142498	131800
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	-977	-1852	3382	-10698
Дифтерия (в 2 года)	142844	150163	148641	145481	139480
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	7319	-1522	-3160	-6001
Дифтерия (в 6 лет)	129307	137011	139246	142618	136792
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	7704	2235	3372	-5826
Дифтерия (в 11 лет)	100164	104019	109882	118278	113126
<i>Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)</i>	–	3855	5863	8396	-5152

* Источник: По данным материалов официального сайта Национального статистического комитета Кыргызской Республики [8].

Средневзвешенный темп роста численности детей в возрасте одного года, получивших вакцинацию, в Кыргызской Республике за 2016–2020 гг. имеет отрицательное значение (-99,3%). Средневзвешенный темп прироста численности детей в возрасте одного года, получивших вакцинацию, в Кыргызской Республике за 2016–

2020 гг. показывает снижение на 0,7%. При этом, однако, средневзвешенный темп роста численности детей в возрасте 6 лет, получивших вакцинацию, в Кыргызской Республике за 2016–2020 гг. составляет 101,7%. Средневзвешенный темп прироста численности детей в возрасте 6 лет, получивших вакцинацию, в Кыргызской Респу-

блике за 2016–2020 гг. составляет 1,7%. Суммарный средневзвешенный темп роста вакцинации детей в возрасте 1 года и 6 лет за весь анализируемый период составляет 100,5% при суммарном средневзвешенном темпе прироста вакцинации детей в возрасте 1 года и 6 лет, составляющем 0,5% за весь анализируемый период.

Заключение

При проведении исследования выявленные закономерности позволяют констатировать, что естественный иммунитет может справиться с заболеванием при условии поддержания правильного здорового и подвижного образа жизни, при полноценном и разнообразном питании, получении свободного доступа к хорошей питьевой воде, соблюдении правильного режима сна и бодрствования. Однако значительная часть населения живёт не в идеальных условиях, и не всем слоям населения Кыргызской Республики доступны вышеуказанные блага. Поэтому при длительном проживании в неблагоприятных условиях показана, прежде всего, профилактика с помощью вакцинации для создания активного иммунитета. Плановая вакцинопрофилактика живой коревой вакциной (ЖКВ) проводится в соответствии с календарем прививок для создания активного иммунитета у детей и взрослых при отсутствии у них противокоревых антител. Хотя вакцинация от кори производится живым вирусом кори, передача вакцинного штамма вируса кори среди людей не была зафиксирована.

Средневзвешенный удельный вес заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом в Кыргызской Республике составляет 0,07%, тогда как средневзвешенный удельный вес заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в Кыргызской Республике достигает уровня 1,12%, что свидетельствует о наличии постоянной потенциальной опасности быстрого распространения кори на территории страны в случае неконтролируемости данного заболевания со стороны государственных органов здравоохранения.

Усиление инфраструктуры и служб здравоохранения Кыргызской Республики, регулярная иммунизация, а также повышение уровня жизни людей, повышение доходов на душу населения, улучшение условий жизни населения страны будут способствовать значительному повышению качества жизни и снижению риска инфицирования населения Кыргызской Республики корью и другими инфекционными болезнями.

Список литературы

1. ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения» Роспотребнадзора // Профилактика кори. [Электронный ресурс]. URL: <http://cgon.rospotrebnadzor.ru/content/63/2587> (дата обращения: 10.08.2021).
2. Министерство здравоохранения Кыргызской Республики // Корь. [Электронный ресурс]. URL: <http://med.kg/ru/zoj-menu/31-infektsionnye/513-kor.html> (дата обращения: 10.08.2021).
3. Всемирная организация здравоохранения // Показатели смертности от кори во всём мире в период с 2016 года по 2019 год. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/12-11-2020-worldwide-measles-deaths-climb-50-from-2016-to-2019-claiming-over-207-500-lives-in-2019> (дата обращения: 10.08.2021).
4. Европейское региональное бюро // Эпидемиологическая справка ВОЗ, 1/2021 // Эпидемиологическая оценка отдельных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией № 1/2019 [Электронный ресурс]. URL: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/403156/EpiBrief_1_2019_RU.pdf (дата обращения: 10.08.2021).
5. Авдейчик И.В., Железнякова Д.А. Корь в условиях вакцинации: современные особенности // Декабрьские чтения. «Инфекции в медицине. Инфекционные болезни и ЛОР-патология»: сб. материалов IX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Гомель, 5 дек. 2019 г.) / Гомельский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней, кафедра оториноларингологии, студенческое научное общество УО «ГомГМУ»; редкол.: Е.Л. Красавцев [и др.]. Гомель: ГомГМУ, 2019. С. 3–5.
6. ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения» Роспотребнадзора // Корь у взрослых. [Электронный ресурс]. URL: <http://cgon.rospotrebnadzor.ru/content/63/557> (дата обращения: 10.08.2021).
7. Тлеумбетова Н., Нусупбаева Г., Амандосова Д., Кулжабаева А., Дурумбетов Е., Магай А. Результаты молекулярно-генетического мониторинга вирусов кори, циркулировавших на территории Казахстана в 2015 году // Вестник КазНМУ. 2017. № 4. С. 27–30.
8. Статистика Кыргызской Республики. Численность детей, получивших вакцинацию [Электронный ресурс]. URL: <http://www.stat.kg/ru/odata/category/261/> (дата обращения: 10.08.2021).
9. Эпидемиологическая справка ВОЗ. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int> (дата обращения: 10.08.2021).

ОБЗОР

УДК 615.035.4

**МЕДИКО-САНИТАРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ
ПРИ ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫХ ПРОИСШЕСТВИЯХ В РФ****Семенова Н.В., Карасева О.А., Ашвиц И.В., Фролов К.В.***ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
Омск, e-mail: natali1980-07-21@mail.ru*

Предоставлен анализ дорожно-транспортных происшествий в Российской Федерации за 2015–2020 гг. Оценивались официальные данные ГИБДД России по пострадавшим взрослым и лицам младше 18 лет. Российская Федерация входит в первую пятерку с высокой летальностью от дорожно-транспортных происшествий (далее ДТП). В ближайшее время ДТП выйдут на третье место по смертности в Российской Федерации. По данным проведенного анализа показателей наблюдалось уменьшение процента детской летальности в период 2015–2019 гг. на 0,9% (4,1 и 3,2 соответственно) и увеличение его на 0,4% уже к сентябрю 2020 г. В настоящий момент процент летальности детей при ДТП равен 3,6%. По результатам исследования динамики показателей смертности было выявлено снижение процента смертности взрослых и лиц младше 18 лет при дорожно-транспортных происшествиях. Проанализированы разные подходы диагностики и лечения травм у детей при ДТП. Рассмотрены разнообразные методы профилактики детского травматизма, как в Российской Федерации, так и за рубежом. Особого внимания заслуживают не только физические повреждения детей, но и их психическое здоровье после травмы в ДТП. Необходима интеграция специалистов всех уровней: врачей, психологов, социальных работников, педагогов – для коррекции последствий, которые несут за собой транспортные происшествия.

Ключевые слова: детский травматизм, дорожно-транспортные происшествия, профилактика

**HEALTH CARE FOR CHILDREN IN ROAD ACCIDENTS
IN THE RUSSIAN FEDERATION****Semenova N.V., Karaseva O.A., Ashvits I.V., Frolov K.V.***Omsk State Medical University, Omsk, e-mail: natali1980-07-21@mail.ru*

The analysis of traffic accidents in the Russian Federation for 2015–2020 was provided. Official data of the traffic police of Russia on injured adults and persons under 18 years of age were estimated. The Russian Federation is one of the top five with high fatality from road accidents (hereinafter referred to as accidents). In the near future, accidents will reach third place in mortality in the Russian Federation. According to the analysis of indicators, there was a decrease in the percentage of child fatalities in the period 2015–2019, by 0.9% (4.1 and 3.2, respectively) and an increase of 0.4% by September 2020. Now, the percentage of deaths of children in road accidents is 3.6%. According to the results of the study on the dynamics of mortality rates, a decrease in the percentage of deaths of adults and persons under 18 years of age in traffic accidents was revealed. Different approaches for diagnosing and treating injuries in children in road accidents were analyzed. Various methods of prevention of child injuries, both in the Russian Federation and abroad, were considered. Not only physical injuries of children deserve special attention, but also their mental health after an injury in an accident. It is necessary to integrate specialists of all levels: doctors, psychologists, social workers, teachers to correct the consequences that transport accidents carry.

Keywords: child injuries, road accidents, prevention

Российская Федерация входит в первую пятерку с высокой летальностью от дорожно-транспортных происшествий (ДТП) – 18 погибших на 100 000 населения [1]. Самыми уязвимыми участниками дорожно-транспортного движения являются дети и подростки. Ещё пять лет назад детский дорожно-транспортный травматизм занимал второе ранговое место среди причин детских смертей [2]. В 2011–2014 гг. прогнозировали, что ко второму десятилетию XXI в. ДТП выйдут на третье место по количеству летальных исходов [3, 4].

Целью данного исследования стало изучение динамики дорожно-транспортного травматизма с участием лиц младше 18 лет в ДТП за 2015–2020 гг. в Российской Федерации.

Задачи исследования:

- рассмотреть динамику поражений в ДТП детей и подростков в России и в регионах за период 2015–2020 гг.;
- сравнить статистику дорожно-транспортного травматизма в каждом регионе;
- изучить причины большого количества летальных исходов детей и последствия детского травматизма в ДТП;
- определить наиболее эффективные методы профилактики детского дорожно-транспортного травматизма;
- изучить психологические последствия травмы в дорожно-транспортном происшествии у детей.

Сегодня наблюдается значительное снижение не только количества дорожно-транспортных происшествий (ДТП), но и ле-

тальности от них. В 2015–2020 гг. процент смертности от ДТП снизился на 1,8% (в том числе детская летальность на 0,5%).

Дорожно-транспортные происшествия имеют самые высокие показатели смертности среди других различных механизмов травматизма [5]. Для оценки динамики поражений в ДТП детей и подростков в России за период 2015–2020 гг. мы обратились к официальным данным, предоставляемым ГИБДД Российской Федерации (РФ) [6], проанализировали их и выяснили следующее: за период с 2015 по 2020 г. в ДТП погибло 109 074 чел., из них 5130 детей. Несмотря на такие внушительные цифры, за указанный период времени на территории РФ наблюдается ежегодное снижение количества ДТП. Еще в 2015 г. было 184 000 ДТП, а уже к сентябрю 2020 г. насчитывается 105 932 зафиксированных случая ДТП. Разумеется, с уменьшением общего числа ДТП должно снизиться и количество летальных случаев. Так, на территории РФ в 2015 г. в ДТП погибло 23 114 чел., а к сентябрю 2020 г. (включительно) – 11 369 чел. Однако помимо уменьшения абсолютного числа летальных случаев уменьшился и процент летальности. В 2015 г. процент погибших людей в ДТП составил 12,6. В 2016 г. 11,7%; в 2017 г. число погибших снизилось до 11,3%; в 2018 г. – до 10,8%; в 2019 г. – 10,3%. Уже к сентябрю 2020 г. процент летальности в ДТП в РФ повысился до 10,8%.

Следует отметить также уменьшение процента детской летальности в период 2015–2019 гг. на 0,9% (4,1 и 3,2 соответственно) и увеличение его на 0,4% уже к сентябрю 2020 г. Сейчас процент летальности детей при ДТП равен 3,6%.

В 2020 г. прирост количества погибших людей в ДТП по сравнению с аналогичным периодом прошлого года (далее АППГ) наблюдается в 46 регионах Российской Федерации. Причем самое высокое абсолютное число погибших детей в возрасте до 18 лет отмечается в Краснодарском крае – 66 погибших. Хочется подчеркнуть, что в данном регионе это число на сентябрь 2020 г. осталось без изменений в сравнении с АППГ. То есть на протяжении двух лет в Краснодарском крае число погибших детей в ДТП равно 66.

На втором месте находится Московская область – 52 ребенка погибли в ДТП в 2020 г. (по сентябрь включительно). На третьем республика Башкортостан – 44 человека.

Для того чтобы разобраться, в чем причина стабильности таких высоких показателей детской летальности в ДТП, были проанализированы благоприятные для ДТП

факторы в регионе с самой высокой смертностью детей в ДТП, Краснодарском крае.

Так, например, одной из причин высокой смертности граждан в ДТП в Краснодарском крае является тяжесть полученной травмы – 51% пострадавших погибли от кровотечения и шока и низкой подготовкой в оказании первой помощи участников дорожного движения [7].

По данным другого исследования, также в Краснодарском крае, автор С.Н. Алексеев сделал заключение, что травматизм как причина детской инвалидности в Краснодарском крае находится на четвертом месте (6,9%). За исследуемые три года 64 ребенка стало инвалидами вследствие ДТП (39,1% от численности травм всех происшествий). В ходе своего исследования автор пришел к выводу, что уровень первичной инвалидности детского населения Краснодарского края вследствие ДТП увеличился с 1,4 (2014 г.) до 2,3 (2016 г.) на 10 000 детского населения [8].

Напомним, что не только в Краснодарском крае высокая смертность детей при ДТП. На территории всей РФ в 2020 г. наблюдается увеличение процента погибших детей в дорожно-транспортных происшествиях. Невольно задаешь вопрос: «В чем причина роста смертности детей в дорожно-транспортных происшествиях и как его предотвратить?»

Р.М. Рахманов, изучая причины, влияющие на смертность у пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях с закрытой травмой живота на территории Красноярского края, выяснил, что наиболее высокая смертность у пострадавших в ДТП с полостной травмой была зафиксирована в районах, через которые проходят две федеральные и две региональные трассы. Причем именно на федеральных дорогах смертность (в расчете на 100 000 населения) выше, чем на дорогах местного значения, почти в 3 раза [9]. Следует отметить, что первая помощь на федеральных трассах может быть не так своевременна, как на дорогах местного значения с достаточным количеством людей, которые могут оказаться на месте дорожно-транспортного происшествия.

ГУЗ «Липецкое областное бюро судебно-медицинской экспертизы» и ГУЗ «Воронежское областное бюро судебно-медицинской экспертизы», БУЗ ВО «Воронежская станция скорой медицинской помощи», ФГБУ «Клиническая больница № 1» провели исследование, в котором специалисты определяли категорию лиц, чьи жизни могли быть потенциально сохранены при своевременном выполнении меро-

приятий первой помощи. По итогам исследования 23,4% погибших в Воронежской и Липецкой областях до прибытия скорой медицинской помощи имели состояния, при которых оказание первой помощи способно было бы поддержать жизнь пострадавшего и дать ему потенциальную возможность выжить [10].

Исходя из того, что на территории Российской Федерации гражданам первую медицинскую помощь обязаны оказать сотрудники органов внутренних дел Российской Федерации, сотрудники, военнослужащие и работники Государственной противопожарной службы, а также спасатели аварийно-спасательных формирований и аварийно-спасательных служб [11], необходимо повышать уровень подготовки оказания первой помощи пострадавшим в ДТП водителями транспортных средств, оказавшимися в месте ДТП.

Например, Т.А. Бережнова и Я.В. Кулинцова создали программу ЭВМ, которая поддерживается на любом современном мобильном устройстве. Данная программа предназначена для применения её на месте дорожно-транспортного происшествия (ДТП) в условиях ограниченного запаса времени с целью оценки тяжести и последствий ДТП, когда среди пострадавших есть дети. Авторы убеждены, что данная интеллектуальная справочная система по алгоритму действий, оценки тяжести и последствий ДТП с участием детей, позволит в кратчайшие сроки описать алгоритм действий врача на месте происшествия, собрать общие данные о пострадавшем ребенке, оценить тяжесть полученных травм по категориям и выбрать травматологический центр в Воронежской области для транспортировки пострадавшего [12].

Также мы можем предположить, что большую роль в уменьшении количества пострадавших в ДТП сыграет усовершенствование технологии диагностики детского дорожно-транспортного травматизма и своевременная доврачебная помощь пострадавшему.

Например, по данным И.И. Воробьева, А.Н. Артемова за 2015–2017 гг. на вертолётах Eurocopter осуществлено 674 вылета. Авиамедицинскими бригадами оказана специализированная медицинская помощь 741 пациенту, из них 295 детям с различными патологиями, в том числе 133 пострадавшим в ДТП [13].

Другим примером будет служить список мероприятий, проведенных Дагестанским территориальным центром медицины катастроф. Одним из них является оснащение санитарного транспорта системой спутни-

ковой навигации ГЛОНАСС с целью отслеживания выполнения вызовов бригадами экстренного реагирования, минимизации времени приезда бригад на место и своевременной доставки пострадавших в медицинские центры [14].

В исследовании Mahnaz Yadollahi роль полиции в мониторинге и обеспечении соблюдения правил на дороге провинции Фарс, расположенной в южной части Ирана, а также улучшение качества доврачебной медицинской помощи были наиболее эффективными в снижении смертности. В месте, которое занимает первое место по количеству погибших в дорожно-транспортных происшествиях людей [15], наблюдалось медленное снижение частоты смертности от несчастных случаев, что свидетельствует о том, что нынешние нормы и правила способны ежегодно сокращать лишь небольшое число смертей. Но для достижения значительного снижения уровня смертности необходимо внедрять более эффективные стратегии и правила [16].

Особое внимание уделяется мероприятиям, направленным на предупреждение детского травматизма. В ряде стран чаще используют велосипеды в качестве дорожного транспорта не только с целью снижения загрязнения окружающей среды, но и с целью сокращения дорожно-транспортных происшествий [17].

В настоящее время в Северной и Южной Америке многие семьи по-прежнему используют мотоциклы в качестве наземного транспорта [18]. Причем уровень смертности в ДТП на территории всего континента значительно увеличился [19]. Именно поэтому мероприятия, направленные на профилактику детского травматизма, в конечном итоге позволили бы им уменьшить количество детской летальности в ДТП [20]. Например, Carla Kalline Alves Cartaxo Freitas предлагает проводить периодическое обучение медицинских работников, для того чтобы они проводили воспитательные работы с детьми, с целью профилактики детского травматизма [21].

H.L. Rouse в своем исследовании пришел к выводу, что благодаря программе GDL, требования которой направлены на снижение частоты дорожно-транспортных происшествий и связанных с ними смертельных исходов для начинающих водителей (чаще всего подростков), было обнаружено значительное снижение частоты аварий в каждой возрастной группе моложе 19 лет, причем наибольшие изменения наблюдались у 16-летних (снижение на 22%). Показатели смертельных аварий для 14–18-летних снизились на 59%. Ночные аварии и аварии

в транспортных средствах, управляемых подростками с более чем одним непривязанным пассажиром, также продемонстрировали сокращение [22].

Другие зарубежные исследования направлены на улучшение системы знаний учеников школ о травмах, которые могут быть последствиями ДТП.

R.A. Salam, изучив и проанализировав 11 исследований, в которых описывались мероприятия, предупреждающие травматизм детей, выяснил, что наиболее эффективной оказалась уже известная нам программа GDL. Также значительное влияние на снижение частоты травм оказала программа SRTS по строительству тротуаров, велосипедных дорожек, безопасных переходов и улучшению вывесок. Интересно, что единичная образовательная программа для студентов, направленная на профилактику травматизма, проводившаяся на базе больниц, не оказала существенного влияния на частоту травм [23].

В исследовании A. Falavigna участвовали 1049 старшеклассников, среди которых проводили опрос в три этапа: за неделю, через неделю после образовательного вмешательства и через 5 месяцев. Анализ результатов исследования показал небольшое улучшение знаний о травмах спинного и головного мозга при ДТП, но значительное повышение осведомленности необходимости использования шлемов [24].

Поскольку дорожно-транспортные происшествия могут привести не только к физическим травмам, но и к посттравматическому стрессовому расстройству (ПТСР) [25], отдельного внимания заслуживают многочисленные исследования распространенности ПТСР среди детей и подростков после ДТП.

Посттравматическое стрессовое расстройство довольно часто развивается после ДТП у детей и подростков [26]. Согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам (DSM-5), посттравматическое стрессовое расстройство включает себя четыре группы симптомов: заметное вторжение, избегание, негативные изменения в когнитивных способностях и настроении, а также заметные изменения возбуждения и реактивности [27].

Посттравматическое стрессовое расстройство, возникшее в детстве, может оказывать неблагоприятные последствия в течение всей жизни. Zatzick с соавторами провели исследование, в котором участвовали 108 подростков, перенесших ранее значительные травмы. После опроса обнаружили, что ранние симптомы ПТСР

были связаны с широким спектром функциональных нарушений, выявленных при наблюдении в течение года после физической травмы [28].

Те же результаты были опубликованы в исследовании состояния здоровья 596 детей, спустя 15 месяцев после землетрясения в провинции Сычуань в 2008 г. [29].

В другом исследовании Ландольт провел исследование среди 68 детей, пострадавших в ДТП. Автор также подчеркнул, что ранние симптомы посттравматического стрессового расстройства могут оказывать неблагоприятные последствия для качества жизни, связанного со здоровьем, еще очень длительное время [30].

Факторы психического здоровья, особенно ПТСР, депрессия и тревога по результатам, должны рассматриваться как важный элемент концепции лечения детей после сотрясения мозга, которое может быть последствием ДТП.

Необходимо проводить современные, эффективные психологические тренинги – когнитивно-поведенческую терапию детям после ДТП в дополнение к медицинской помощи.

Заключение

Подводя итог вышесказанному, хотелось бы еще раз отметить актуальность проблемы медико-санитарного обеспечения детей при транспортных чрезвычайных ситуациях (дорожно-транспортных происшествиях) в РФ. Рассмотрев динамику поражений детей и подростков в ДТП в России за 2015–2020 гг., мы увидели снижение не только случаев дорожно-транспортных происшествий, но и снижение процента летальных исходов лиц, в возрасте до 18 лет. Исключение составил 2020 г., который уже к сентябрю (включительно) насчитывал наибольшее количество смертельных исходов детей при ДТП по сравнению с 2019 г. Изучили каждый субъект РФ в отдельности на предмет высокого количества смертельных исходов детей в ДТП и составили список трех самых многочисленных: Краснодарский край, Московская область и республика Башкортостан. Ознакомились с причинами летальности и последствиями детского травматизма в дорожно-транспортных происшествиях. Разобрали причины роста процента смертности детей в ДТП. В ходе исследований была доказана несостоятельность своевременной медицинской помощи пациентам. Так 23,4% погибших в Воронежской и Липецкой областях до прибытия скорой медицинской помощи имели состояние, при котором оказание первой помощи способно было бы поддержать жизнь

пострадавшего и дать ему потенциальную возможность выжить. Для того чтобы находящиеся на месте происшествия могли оказать своевременную необходимую медицинскую помощь, в Воронежской области разработали программу ЭВМ для любого современного гаджета. Рассмотрели методы, способствующие профилактике детского дорожно-транспортного травматизма. По результатам иностранных исследований наибольшую эффективность обрела программа GDL, направленная на снижение частоты дорожно-транспортных происшествий и связанных с ними смертельных исходов для начинающих водителей (чаще всего подростков). Также особого внимания заслуживают не только физические повреждения детей, но и их психическое здоровье после травмы в ДТП. Ряд исследований доказали продолжительное неблагоприятное воздействие ПТСР на здоровье ребенка. Именно поэтому необходимо проводить эффективные психологические тренинги (например, когнитивно-поведенческую терапию) детям после ДТП в дополнение к медицинской помощи.

Список литературы

1. Багненко С.Ф. Скорая медицинская помощь. СПб.: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2018. 203 с.
2. Налапко Ю.И., Пешков Ю.В., Сиротенко Т.А. Экстренная медицинская помощь взрослым и детям на догоспитальном этапе. Луганск – Харьков, 2012. 496 с.
3. Якименко А.И. Алгоритм проведения комплекса неотложных мероприятий по оказанию первой помощи детям, пострадавшим в ДТП (дорожно-транспортных происшествиях) // Медицина катастроф: обучение, наука и практика: сборник материалов Научно-практической конференции. 2015. С. 220–221.
4. Бережнова Т.А., Кулинцова Я.В. Современная диагностика неотложных состояний у детей, пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 2. С. 426–429.
5. Алексеенко С.Н., Редько А.Н., Карипиди Р.К., Захарченко Ю.И. Дорожно-транспортный травматизм в причинах инвалидизации детского населения Краснодарского края // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2018. № 1. С. 44–47.
6. Авсеенко Н.Д., Котов А.Э., Перемыкина Г.Е. Оказание первой помощи пострадавшим на дорогах Забайкалья // Транспортная инфраструктура Сибирского региона. 2016. Т. 1. С. 111–112.
7. Dai W., Liu A., Kaminga A.C., Deng J., Lai Z., Wen S.W. Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder among Children and Adolescents following Road Traffic Accidents: A Meta-Analysis. *Psychiatry*. 2018 Dec. 63. № 12. P. 798–808.
8. Рахманов Р.М., Чикун В.И., Попов А.А., Любченко А.А., Попова Е.А., Большакова М.А., Шапов Д.С., Рахманова Е.А., Бурмистров Ю.Н., Вяткин И.Е., Ермаков Е.И., Лисун И.И., Хабарова О.И. Причины летальных исходов у пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях с торако-абдоминальной травмой на территории Красноярского края // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=28241> (дата обращения: 18.10.2021).
9. Иевлев А.А. Совершенствование организации и оказания медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях в Липецкой области // Медицина катастроф. 2014. № 3 (87). С. 23.
10. Blanchard E.B., Hickling E.J., Taylor A.E. Who develops PTSD from motor vehicle accidents? *Behav Res Ther*. 2016. 34. № 1. P. 1–10.
11. Curtis K.A., Mitchell R.J., Chong S.S., Balogh Z.J., Reed D.J., Clark P.T. Injury trends and mortality in adult patients with major trauma in New South Wales. *Aust*. 2012. 197. № 4. P. 233–237.
12. Бережнова Т.А., Мамчик Н.П., Клепиков О.В. Загрязнение атмосферного воздуха как угроза безопасности жизнедеятельности населения // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2011. Т. 10. № 1. С. 37.
13. Ellis A., Stores G., Mayou R. Psychological consequences of road traffic accidents in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018. 7. № 2. P. 61–68.
14. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders / American Psychiatric Association. 2013. P. 120.
15. Falavigna A., Teles A.R., Velho M.C. Impact of an injury prevention program on teenagers' knowledge and attitudes: Results of the Pense Bem-Caxias do Sul Project: Clinical article. *Neurosurg Pediatr*. 2012. № 9. P. 562–568.
16. Freitas C., Rodrigues M. A., Parreira P., Santos A., Lima S., Fontes V.S., Freitas, J., Santos J., Mota E. Educational program for the promotion of knowledge, attitudes and preventive practices for children in relation to traffic accidents: experimental study. *Revista paulista de pediatria: orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*. 2015. No. 37 (4). P. 458–464.
17. Haghparast-Bidgoli H., Saadat S., Bogg L., Yarmohamadian M.H., Hasselberg M. Factors affecting hospital length of stay and hospital charges associated with road traffic-related injuries in Iran. *BMC Health Serv Res*. 2013 Jul 22. P. 13–28.
18. Landolt M.A., Vollrath M.E., Gnehm H.E., Sennhauser F.H. Post-traumatic stress impacts on quality of life in children after road traffic accidents: prospective study. *Psychiatry*. 2019 Aug. 43. № 8. P. 746–753.
19. Yadollahi M., Gholamzadeh S. Five-Year Forecasting Deaths Caused by Traffic Accidents in Fars Province of Iran. *Bull Emerg Trauma*. 2019. Oct. 7. № 4. P. 373–380.
20. MacKenzie E.J. Epidemiology of injuries: current trends and future challenges. *Epidemiol Rev*. 2012. 22. No. 1. P. 112–119.
21. Rouse H.L., Aitken M.E., Lein S.D. Statewide policies for safer teen driving: an evaluation of the impact of graduated driver licensing in Arkansas. *Trauma Acute Care Surg*. 2013. P. 281–284.
22. Morina N., Koerssen R., Pollet T.V. Interventions for children and adolescents with posttraumatic stress disorder: A meta-analysis of comparative outcome studies. *Clin Psychol*. 2016 Jul. P. 41–54.
23. Woodcock J., Edwards P., Tonne C., Armstrong B.G., Ashiru O., Banister D. Public health benefits of strategies to reduce greenhouse-gas emissions: urban land transport. *Lancet*. 2019. 374. P. 1930–1943.
24. Pereira L.N., Cancelier A.C., Londero O.M., Filho, Franciotti D.L., Müller M.C., Jornada L.K. Evaluation of knowledge of parents about safety in transportation of children in vehicles and motorcycles. *Rev Paul Pediatr*. 2011. 29. P. 618–624.
25. Rodrigues E.M., Villaveces A., Sanhueza A., Escamilla-Cejudo J.A. Trends in fatal motorcycle injuries in the Americas. *Inj Contr Saf Promot*. 2014. 21. P. 170–180.
26. Salam R.A., Arshad A., Das J.K., Khan M.N., Mahmood W., Freedman S.B., Bhutta Z.A. Interventions to Prevent Unintentional Injuries Among Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adolesc Health*. 2016. P. 4.
27. Schäfer I., Barkmann C., Riedesser P., Schulte-Markwort M. Posttraumatic syndromes in children and adolescents after road traffic accidents—a prospective cohort study. *Psychopathology*. 2016. 39. № 4. P. 159–164.
28. Zatzick D.F., Jurkovich G.J., Fan M.Y., Grossman D., Russo J., Katon W., Rivara F.P. Association between posttraumatic stress and depressive symptoms and functional outcomes in adolescents followed up longitudinally after injury hospitalization. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2018 Jul. 162. № 7. P. 642–648.
29. Harrison-Felix C.L., Whiteneck G.G., Jha A., DeVivo M.J., Hammond F.M., Hart D.M. Mortality over four decades after traumatic brain injury rehabilitation: a retrospective cohort study. *Arch Phys Med Rehab*. 2019. 90. № 9. P. 1506–1513.
30. Truss K., Godfrey C., Takagi M., Babl F.E., Bressan S., Hearn S., Clarke C., Dunne K., Anderson V. Trajectories and Risk Factors for Post-Traumatic Stress Symptoms following Pediatric Concussion. *Neurotrauma*. 2017. V. 34(14). P. 2272–2279.

ОБЗОР

УДК 616.411-003.971

**ТИАМИН-ЗАВИСИМАЯ МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ (TRMA)
ИЛИ СИНДРОМ РОДЖЕРСА**

Карасов И.А., Колесникова Ю.А.

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, e-mail: imyarek.yozhin@mail.ru*

Тиамин-зависимая мегалобластная анемия (Thiamin-Responsive Megaloblastic Anemia), также известная как синдром Роджерса, представляет собой редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется триадой характерных симптомов: мегалобластной анемией, сахарным диабетом и нейросенсорной тугоухостью. Эти особенности проявляются в младенчестве, но могут возникать в подростковом возрасте. Тиамин-зависимая мегалобластная анемия (TRMA) была впервые описана в 1969 г. Роджерсом и соавт. Они выдвинули гипотезу, что причиной анемии является нарушение метаболизма витамина В1, что было эмпирически подтверждено коррекцией последней после перорального приема тиамина. Дисфункция высокоаффинного переносчика тиамина (THTR-1), ответственного за трансмембранный транспорт витамина В1, вызывает анемию, а также экстрамедуллярное повреждение. Диагностика основана на выявлении вариаций в гене SLC19A2, кодирующем высокоаффинный переносчик тиамина. Этот переносчик в основном присутствует в гемопоэтических стволовых клетках, бета-клетках поджелудочной железы и клетках внутреннего уха, что объясняет основные клинические проявления заболевания. Лечение основывается на пожизненном приеме тиамина в фармакологических дозах, который корректирует анемию и может замедлить развитие диабета. Однако добавление тиамина не устраняет уже существующие дефекты слуха.

Ключевые слова: мегалобластная анемия, нейросенсорная тугоухость, дефицит тиамина, мутационный анализ ДНК

**THIAMIN-RESPONSIVE MEGALOBLASTIC ANEMIA (TRMA)
ALSO KNOWN AS ROGERS SYNDROME**

Karasov I.A., Kolesnikova Yu.A.

Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, e-mail: imyarek.yozhin@mail.ru

Thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA), aka Rogers syndrome, is a rare genetic disease characterized by three main components: megaloblastic anemia, diabetes mellitus and sensorineural deafness. Those features occur after birth, but may arise during adolescence. Diagnosis relies on variations in the SLC19A2 gene, encoding for a high affinity thiamine transporter. This transporter exist in hematopoietic stem cells, pancreatic beta cells and inner ear cells. Based on a multidisciplinary medical care, treatment resides on lifelong thiamine oral supplementation at pharmacological doses, which reverses anemia and may delay development of diabetes and relief some other symptoms. This article tells about epidemiology, clinical signs, diagnostic and treatment features of thiamine-responsive megaloblastic anemia. TRMA is inherited in an autosomal recessive manner. At conception, each sib of an affected individual has a 25% chance of being affected, a 50% chance of being an asymptomatic carrier, and a 25% chance of being unaffected and not a carrier. Carrier testing for at-risk relatives and prenatal testing for a pregnancy at increased risk are possible for families in which the SLC19A2 pathogenic variants have been identified in the affected family member.

Keywords: megaloblastic anemia, sensorineural deafness, thiamine deficiency, DNA mutation analysis

Тиамин-зависимая мегалобластная анемия (TRMA) была впервые описана в 1969 г. Роджерсом и соавт. [1, 2]. Они выдвинули гипотезу, что причиной анемии является нарушение метаболизма витамина В1, что было эмпирически подтверждено коррекцией последней после перорального приема тиамина. Дисфункция высокоаффинного переносчика тиамина (THTR-1), ответственного за трансмембранный транспорт витамина В1, вызывает анемию, а также экстрамедуллярное повреждение (бета-клетки и клетки внутреннего уха) [3]. Редкость данного заболевания и неосведомленность медицинского персонала часто являются причиной задержки начала диагностики и лечения. Как правило, источником

информации о данной патологии в научной печати являются отдельные сообщения о клинических случаях.

Эпидемиология

Патология встречается редко, в литературе описано менее ста отдельных клинических случаев [1]. Распространенность и заболеваемость доподлинно неизвестны. Большинство случаев происходит из изолированных сообществ или других общин, где распространены близкородственные связи (что объясняется аутосомно-рецессивным характером наследования). Как правило, это страны Ближнего, Среднего Востока или Центральной Азии: Иран, Турция, Индия, Пакистан. Опубликованы случаи диа-

гностики в Китае и Японии [1, 4]. В Европе описано несколько случаев у представителей европеоидов без анамнеза близкородственных связей [1, 5].

Патофизиология

Витамин В1 – водорастворимый витамин, который в высоких концентрациях содержится во всех тканях, особенно в скелетных мышцах, сердце, печени, почках и головном мозге. Его основная активная форма – пиродифосфат тиамин. Он участвует в нескольких основных энергетических метаболических процессах: превращении пирувата в ацетил-коэнзим А в цикле Кребса (как кофактор пируватдегидрогеназы и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы), пентозофосфатном пути (как кофакторе транскеталазы) [1, 6], и в катаболизме разветвленных аминокислот, таких как лейцин, изолейцин и валин [1, 7, 8]. Витамин В1 также играет пока не совсем ясную роль в нервной проводимости, независимо от его роли в качестве кофактора [6].

Витамин В1 поступает почти исключительно с пищей, рекомендуемая суточная потребность варьируется от 1,1 мг до 1,4 мг в зависимости от возраста и пола [1]. Он всасывается в основном тощей кишкой и дистальным отделом подвздошной кишки [5], а затем проходит через клетки слизистой оболочки пищеварительного тракта в дефосфорилированной форме, прежде чем попасть в кровоток с помощью насоса Na⁺-АТФ-азы. Внутриклеточный транспорт витамина В1 происходит двумя основными путями [1]:

1) при физиологических концентрациях в плазме (< 1 моль / л) через насыщаемые транспортеры с высоким сродством (к которым относится белок THTR-1);

2) при более высоких концентрациях в основном за счет пассивной диффузии через клеточную мембрану. В клетке витамин В1 превращается в свою активную форму, тиаминпиродифосфат, тиаминпиродифосфокиназу. SLC19A2, кодирующий белок THTR-1, изменяет функцию транспортера [3]. Таким образом, при физиологических концентрациях витамина В1 (поступление только с пищей) внутриклеточный транспорт неэффективен.

Транспортер THTR-1 в основном локализован в бета-клетках поджелудочной железы [1, 9], клетках улитки внутреннего уха и гематопоэтических тканях, что объясняет классически описанную клинко-биологическую триаду: мегалобластная или сидеробластная анемия, инсулиноподобный диабет, зависимая и нейросенсорная глухота. В других клетках организма дру-

гой транспортер с высоким сродством к витамину В1 (THTR-2), кодируемый геном SLC19A3, остается функциональным и обеспечивает внутриклеточный транспорт витамина В1 [1, 10].

Ежедневный пероральный прием витамина В1 приводит к увеличению концентрации в сыворотке и, таким образом, к пассивной диффузии витамина через клеточную мембрану [1].

Клинические и биологические проявления

Анемия – одно из основных проявлений TRMA, часто обнаруживаемое в раннем возрасте (младенческом или детском). Представляет собой макроцитарную регенераторную анемию без дефицита железа.

Диагностический поиск начинается со стандартных исследований, используемых при подобных анемиях (поиск признаков гемолиза, функции почек и щитовидной железы). Считается, что мегалобластоз возникает из-за дефицита синтеза РНК, вторичного по отношению к снижению уровня внутриклеточной концентрации витамина В1 [11]. Тяжесть анемии варьируется, некоторые авторы описывают уровень гемоглобина менее 70 г/л при первичном обращении пациентов. Лейкопения и тромбоцитопения встречаются редко, возможно, из-за различной потребности в витамине В1 клеточных предшественников этих гемопоэтических ветвей [12]. Если лейкопения и тромбоцитопения присутствуют, они обычно умеренные. Однако в литературе описаны случаи панцитопении [5].

Диабет – еще один обязательный компонент TRMA, обычно начинающийся рано (часто в возрасте до 5 лет [13]). Начало острое, со значительной гипергликемией и необходимостью быстрого начала инсулинотерапии. Описаны случаи диабета, выявленного при начальной декомпенсации кетоацидоза [14].

Витамин В1 необходим для правильного функционирования бета-клеток поджелудочной железы, участвующих в трансмембранном транспорте глюкозы и секреции инсулина. При TRMA диабет не является аутоиммунным по определению (отсутствие аутоантител при диабете 1 типа [14]). Как следствие, добавка витамина В1 не имеет терапевтического эффекта у пациентов с диабетом 1 типа [15].

Последнее проявление синдрома Роджерса – нейросенсорная тугоухость. Поражение слуха часто обнаруживается в детстве и, как правило, позже анемии и диабета. Частичная потеря слуха действительно может остаться незамеченной в первые несколько месяцев или лет жизни. Повреждение

слуха вызвано присутствием транспортера THTR-1 во внутренних волосковых клетках [1], которые представляют собой структуру, расположенную в Кортиевом органе. Смещение волосков клеток звуковой волной вызывает выброс нейротрансмиттеров, которые при помощи проводящих путей передают сигнал в слуховые области мозга. В экспериментах на мышах была смоделирована подобная повреждению волосковых клеток при синдроме Роджерса ситуация: в исследовании было показано, что дефицит витамина В1 у мышей вызывает преждевременный апоптоз этих вибрационных клеток, что клинически приводит к слуховой невропатии [16].

Другие клинические проявления

В дополнение к триаде, описанной выше, как часть синдрома могут возникать и другие расстройства. Так, поражение сердца было зарегистрировано более чем в четверти описанных случаев – у 27% пациентов с TRMA [3]. Сердечно-сосудистые проявления, описанные в литературе, разнообразны: фибрилляция предсердий и наджелудочковая тахикардия, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, аномалия Эбштейна, нарушения внутрисердечной проводимости (атриовентрикулярная блокада, блокады ножек пучка Гиса) [17, 18]. Роль гена SLC19A2 в патогенезе этих сердечных заболеваний в настоящее время неизвестна.

Также в литературе встречается информация о следующих офтальмологических проявлениях синдрома Роджерса: пигментная ретинопатия (дистрофия колбочек и палочек), атрофия зрительного нерва, макулопатия, постоянный нистагм [17, 18]. Объясняется это тем, что белок THTR-1 также обнаружен в клетках пигментного эпителия сетчатки. При нарушении трансляции THTR-1 не обеспечивается трофику сетчатки, что приводит к неоптимальному ее функционированию. Необходимо отметить, что прием витамина В1 не влияет на зрение и дальнейший прогноз в случае уже существующего повреждения сетчатки [1, 18]. Описаны редкие случаи неврологических проявлений: эпилепсия, нарушения мозгового кровообращения, задержка роста и веса у детей [19]. Однако не стоит забывать, что так же хорошо известны связанные с дефицитом тиамин патологии другой этиологии, например синдром Вернике и другие [20–24].

Диагностические критерии

Диагноз TRMA складывается из нескольких компонентов: вышеупомянутые

проявления (классическая триада), мегалобластная и/или сидеробластная анемия на миелограмме, наличие других случаев синдрома Роджерса в семье, этническое происхождение (Ближний или Средний Восток), частичное улучшение или полная ремиссия анемии после приема витамина В1. Окончательный диагноз ставится путем выявления патологических аллелей гена SLC19A2 с помощью молекулярно-генетического исследования [25–28].

Однако клинические проявления могут вводить в заблуждение, так как анемия, диабет и тугоухость не возникают при рождении, а развиваются постепенно [4]. Генетический дефект гена SLC19A2 проявляется в 100% случаев (полная пенетрантность), однако выражается по-разному, о чем свидетельствует разница в степени выраженности проявлений в разных случаях. Описаны пациенты с TRMA без одного из трех основных симптомов [19]. Наличие двух основных признаков из трех у одного и того же пациента должно указывать на диагноз. В случае сомнений по поводу дифференциального диагноза может потребоваться генетический анализ [29].

Аутосомно-рецессивное наследование синдрома заподозрили Haworth et al. [28–30] еще в 1982 г. на основе исследования двух пациентов пакистанского происхождения, принадлежащих к одной семье, подтвержденного в 1984 г. Mandel et al. [31] благодаря пяти другим пациентам. «Виновный» ген был установлен в 1999 г. Labay et al. [32], которые также предположили, что причиной синдрома является дисфункциональный транспортный белок витамина В1.

Ген SLC19A2 расположен на длинном плече хромосомы 1 (положение 1q23.3) и кодирует рецептор высокоаффинного тиамин (THTR-1). Он принадлежит к семейству генов, известных как SLC (для переносчиков растворенных веществ или переносчиков растворенных веществ), которое включает не менее 400 других генов, кодирующих белки, специализирующиеся на трансмембранном переносе различных молекул (аминокислот, олигопептидов, глюкозы и других сахаридов, катионов) и неорганические анионы). На сегодняшний день ген SLC19A2 является единственным идентифицированным при синдроме. С момента открытия гена было описано более 30 различных, преимущественно гомозиготных мутаций. Большинство мутаций продуцируют преждевременные стоп-кодоны, ответственные за усеченную и нефункциональную форму белка THTR-1. Лишь меньшая часть вызывает точечное изменение аминокислот в структуре белка [1, 4, 23].

Генетический скрининг проводится несколькими способами в зависимости от необходимости: целевое секвенирование гена SLC19A2 в случае уверенности в диагнозе или набор генов (ассоциация с другими генами, которая может дать такую же клиническую картину) при атипичных проявлениях [1].

В литературе нет стандартизированного протокола диагностики TRMA. Из-за повреждений, описанных выше, в случае диагностического подозрения или наличия доказательств кажется правомерным провести следующие исследования:

– анализ мазка крови и миелограммы на мегалобластную или сидеробластную анемию;

– стандартная биологическая оценка анемии, в частности дозировка витаминов B9 и B12 и ферритина в поисках дефицита другого витамина и/или железа, который может указывать на другую этиологию. Примечательно, что концентрация витамина B1 в сыворотке крови обычно нормальная;

– оценка слуховой функции;

– обследование на сахарный диабет: уровень сахара в крови натощак, оральная гипергликемия, дозировка гликированного гемоглобина;

– при наличии диагноза диабет: определение антител, обнаруживаемых при диабете 1 типа (аутоантитела к инсулину, анти-GAD65 и анти-IA2), оценка повреждения органов-мишеней диабета;

– полное офтальмологическое обследование на предмет повреждения сетчатки, желтого пятна или зрительного нерва (первичное поражение или в контексте диабета);

– кардиологическое обследование с использованием как минимум одной электрокардиограммы и трансторакального ЭХО-КГ;

– специализированная помощь с генетическим консультированием.

В случае диагноза TRMA рекомендуется специализированное генетическое лечение со скринингом ближайших родственников (родителей, братьев и сестер, потомков) [4]. Поскольку наследование является аутосомно-рецессивным, применяются следующие общие правила:

– родители индивидуума с заболеванием являются облигатными гетерозиготами по патогенному варианту гена SLC19A2;

– гетерозиготные (бессимптомные) носители не подвержены риску развития заболевания;

– родные братья и сестры пациента с заболеванием имеют 25% шанс заболеть, 50% шанс быть бессимптомным носителем мутации, 25% шанс не иметь мутации.

Пренатальная диагностика может быть выполнена при беременности с высоким риском на основе генетического анализа клеток плода, полученных с помощью амниоцентеза.

Частота посещений врача и обследований определяется индивидуально. Это зависит от тяжести симптомов заболевания. Однако рекомендуется регулярный мониторинг (примерно раз в год) следующих параметров: анализ крови, ретикулоциты, скрининг на диабет (гликированный гемоглобин, глюкоза крови), аудиометрия, а также осмотры кардиолога, невролога и офтальмолога [23]. В целом объем исследований является подходящим и при других вариантах дефицита тиамин [25, 26].

Лечение

Лечение основано, с одной стороны, на ежедневном пероральном приеме витамина B1, а с другой стороны, на симптоматическом лечении различных проявлений синдрома. Во всех случаях необходимо предложить многопрофильную помощь (педиатр, затем терапевт, генетик, гематолог, эндокринолог, ЛОР, кардиолог, другие специалисты в зависимости от необходимости). Врач-терапевт (а в реалиях СНГ в первую очередь участковый врач-терапевт) играет важную роль в диагностике TRMA из-за редкости этого синдрома и возможности регулярно наблюдать пациента. Поскольку терапевт является специалистом первой линии после перехода пациента из-под наблюдения педиатрической службы, его тщательное наблюдение за органами-мишенями и возможное обращение за консультациями к другим специалистам могут значительно влиять на прогноз.

Прием витамина B1

Дозы приема тиамин при разных патологиях являются дискуссионным вопросом [33–37]. Были предложены различные дозировки витамина B1: от 25 до 100 мг/день [1, 23] или даже больше, без каких-либо конкретных исследований по этому вопросу. Предпочтительный путь введения – пероральный. В целом пероральное или парентеральное лечение витамином B1 безопасно, недорого, без серьезных побочных эффектов или известной токсичности [1, 24]. Лечение нормализует уровень гемоглобина, как правило, в течение месяца [1, 8, 10]. Макроцитоз, с другой стороны, не исправляется сам собой, что свидетельствует о сохранении аномалии эритропоэза, несмотря на прием витамина B1, что еще не выяснено. В период полового созревания добавок может оказаться недостаточно

для коррекции анемии, что потребует пере-
ливания крови [13].

Что касается диабета, ранний прием
витамина В1 в педиатрической популяции
позволяет относительно контролировать
уровень сахара в крови, что позволяет сни-
зить дозировку лечения инсулином или от-
срочить его введение [10, 38–40]. Однако
этот эффект витамина В1 ослабевает в под-
ростковом или взрослом возрасте, в течение
которого обычно становится необходима
постоянная терапия инсулином [13].

Прием витамина В1, даже при усло-
вии начала в раннем возрасте (до 20 меся-
цев), похоже, не предотвращает поврежде-
ние улитки [1], которое проявляется
постепенно. После манифестации это со-
стояние необратимо, несмотря на лечение
витаминами [16]. Некоторые авторы, одна-
ко, отмечают, что прием витаминов замед-
ляет прогрессирование глухоты [41].

Симптоматическое лечение

Диабет, сердечно-сосудистые или невро-
логические расстройства необходимо ле-
чить в соответствии с клиническими реко-
мендациями по данным специальностями.
Что касается тугоухости, возможно исполь-
зование слуховых аппаратов или даже кох-
леарная имплантация [1, 38–40].

Заключение

Тиамин-зависимая мегалобластная анемия – это редкий синдром генетического происхождения, связанный с мегалобластной анемией, диабетом и нейросенсорной тугоухостью. Его причина – нарушение функции транспортера, обеспечивающего транспорт витамина В1 в клетках. Раннее введение добавок витамина В1 позволяет контролировать анемию, позволяет индуцировать временную коррекцию диабета. Однако лечение, похоже, не играет роли при уже развившейся нейросенсорной тугоухости [1, 42, 43]. Качество лечения осложненных, связанных с диабетом, анемией и потенциальным сердечным и неврологическим повреждением, определяет прогноз и выживаемость у пациентов не только с данной патологией, но и с дефицитом тиамина другой этиологии [44, 45]. Пример синдрома Роджерса также может служить очередным напоминанием о важности полноценного витаминизированного питания для формирования физически здорового общества, а также в очередной раз обратиться к проблемам неравенства в современном мире, поскольку в развивающихся странах довольно часто рацион большинства населения недостаточно разнообразен [46–48].

Список литературы

1. Lu H., Lu H., Vaucher J., Tran C., Vollenweider P., Castioni J. L'anémie mégalo-blastique thiamine dépendante ou syndrome de Rogers: une revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*. 2018. No. 1 (40). P. 1–8. DOI: 10.1016/j.revmed.2018.06.
2. Subramanian V.S., Marchant J.S., Parker I., Said H.M. Cell biology of the human thiamine transporter-1 (hTHT1): intracellular trafficking and membrane targeting mechanisms. *J Biol Chem*. 2003. Vol. 278. P. 976–84.
3. Mikstiene V., Songailiene J., Byckova J., Rutkauskienė G., Jasinskiene E., Verkauskienė R., Lesinskas E., Utkus A. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome: a novel homozygous SLC19A2 gene mutation identified. *Am J Med Genet A*. 2015. Vol. 167. P. 1605–1609.
4. Pichler H., Zeitlhofer P., Dworzak M.N., Diakos C., Haas O.A., Kager L. Thiamine responsive megaloblastic anemia (TRMA) in an Austrian boy with compound heterozygous SLC19A2 mutations. *Eur J Pediatr*. 2012. No. 171. P. 1711–1715.
5. Franzese A., Fattorusso V., Mozzillo E. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. In: *Diabetes Associated with Single Gene Defects and Chromosomal Abnormalities*. Karger Publishers. 2017. P. 49–54.
6. Hutson S.M., Sweatt A.J., Lanoue K.F. Branched-chain [corrected] amino acid metabolism: implications for establishing safe intakes. *J Nutr*. 2005. Vol. 135 (6 Suppl). P. 1557–1564.
7. Lonsdale D. Thiamin. *Adv Food Nutr Res*. 2018. No. 83:1. P. 56. DOI: 10.1016/bs.afnr.2017.11.001.
8. Pacci F., Tesone A., Laudi N., Laudi E., Cretti A., Pini S., Varesco F., Colombo C. The Relevance of Thiamine Evaluation in a Practical Setting. *Nutrients*. 2020. Vol. 13. No. 12 (9). P. 2810. DOI: 10.3390/nu12092810.
9. Akin L., Kurtoglu S., Kendirci M., Akin M.A., Karakükçü, Ü.M. Does early treatment prevent deafness in thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011. No. 3. P. 36–39.
10. McIntyre N., Stanley N.N. Cardiac beriberi: two modes of presentation. *Br Med J* 1971. No. 3. P. 567–569.
11. Mee L., Nabokina S.M., Sekar V.T., Subramanian V.S., Maedler K., Said H.M. Pancreatic beta cells and islets take up thiamin by a regulated carrier-mediated process: studies using mice and human pancreatic preparations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009. No. 297. P. 197–206.
12. Ricketts C.J., Minton J.A., Samuel J., Ariyawansa I., Wales J.K., Lo I.F., Barret T.G. Thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome: long-term follow-up and mutation analysis of seven families. *Acta Paediatr*. 2006. No. 95. P. 99–104.
13. Potter K., Wu J., Lauzon J., Ho J. Beta cell function and clinical course in three siblings with thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA) treated with thiamine supplementation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017. Vol. 30. No. 2. P. 241–246.
14. Pomero F., Allione A., Molinar Min A., La Selva M., Porta M. Thiamine, beta cell function and peripheral glucose utilization in thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA) syndrome. *Acta Diabetol*. 2000. No. 37. P. 103.
15. Viana M.B., Carvalho R.I. Thiamine-responsive megaloblastic anemia, sensorineural deafness, and diabetes mellitus: a new syndrome? *J Pediatr*. 1978. No. 93. P. 235–238.
16. Lagarde W.H., Underwood L.E., Moats-Staats B.M., Calikoglu A.S. Novel mutation in the SLC19A2 gene in an African-American female with thiamine-responsive anemia syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004. No. 125. P. 299–305.
17. Ganesh R., Ezhilarasi S., Vasanthi T., Gowrishankar K., Rajajee S. Thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome. *Indian J Pediatr*. 2009. No. 76. P. 213–214.
18. Kattah J.C. The Spectrum of Vestibular and Ocular Motor Abnormalities in Thiamine Deficiency. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017. No. 17 (5). P. 40. DOI: 10.1007/s11910-017-0747-9.

19. Shaw-Smith C., Flanagan S.E., Patch A-M., Grulich-Henn J., Habeb A.M., Hussain K. Recessive SLC19A2 mutations are a cause of neonatal diabetes mellitus in thiamine-responsive megaloblastic anaemia. *Pediatr Diabetes*. 2012. No. 13. P. 314–321.
20. Latt N., Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Intern Med J*. 2014. No. 44 (9). P. 911–915. DOI: 10.1111/imj.12522.
21. Chandrakumar A., Bhardwaj A., Jong G.W. Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018. Vol. 2. No. 30 (2). P. 153–162. DOI: 10.1515/jbcpp-2018-0075.
22. Besci T., Evren G., Körođlu T.F. Wernicke Encephalopathy and Lactic Acidosis in Thiamine Deficiency. *Indian Pediatr*. 2020. Vol. 15. No. 57 (4). P. 369–370.
23. Brinkman D.J., Bekema J.K., Kuijnhoven M.A., Wijnia J.W., Dekker M.J., van Agtmael M.A. Thiamine bij een alcoholstoornis en Wernicke-encefalopathie [Thiamine in patients with alcohol use disorder and Wernicke's encephalopathy]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017. No. 161. P. 931.
24. Fujikawa T., Sogabe Y. Wernicke encephalopathy. *CMAJ*. 2020. Vol. 10. No. 192 (6). P. 143. DOI: 10.1503/cmaj.190998.
25. Onishi H., Uchida N., Itami K., Sato M., Tamura S., Kurosaki A., Ishida M. Subclinical thiamine deficiency: What is the most appropriate method of diagnosis and treatment? *Palliat Support Care*. 2020. No. 18 (5). P. 614–616. DOI: 10.1017/S147895152000098X.
26. Whitfield K.C., Bourassa M.W., Adamolekun B., Bergeron G., Bettendorff L., Brown K.H., Cox L., Fattal-Valevski A., Fischer P.R., Frank E.L., Hiffler L., Hlaing L.M., Jeffers M.E., Kapner H., Kounnavong S., Mousavi M.P.S., Roth D.E., Tsaloglou M.N., Wieringa F., Combs G.F. Jr. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Ann N Y Acad Sci*. 2018. No. 1430 (1). P. 3–43. DOI: 10.1111/nyas.13919.
27. Abdou E., Hazell A.S. Thiamine deficiency: an update of pathophysiologic mechanisms and future therapeutic considerations. *Neurochem Res*. 2015. No. 40 (2). P. 353–361. DOI: 10.1007/s11064-014-1430-z.
28. Meire F.M., Lemmens K., Ens-Dokkum M.H. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome (TRMA) with cone-rod dystrophy. *Ophthalmic Genet*. 2000. No. 21. P. 243–250.
29. Wood M.C., Tsiouris J.A., Velinov M. Recurrent psychiatric manifestations in thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome due to a novel mutation c.63 71 delACC-GCTC in the gene SLC19A2. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014. Vol. 68. No. 6. P. 487.
30. Raz T., Labay V., Baron D., Szargel R., Anbinder Y., Barrett T. The spectrum of mutations, including four novel ones, in the thiamine-responsive megaloblastic anemia gene SLC19A2 of eight families. *Hum Mutat*. 2000. No. 16. P. 37–42.
31. Mandel H., Berant M., Hazani A., Naveh Y. Thiamine-dependent beriberi in the «thiamine-responsive anemia syndrome». *N Engl J Med*. 1984. No. 311. P. 836–838.
32. Labay V., Raz T., Baron D., Mandel H., Williams H., Barrett T., Szargel R., McDonald L., Shalata A., Nosaka K., Gregory S., Cohen N. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*. 1999. Vol. 22. No. 3. P. 300–304. DOI: 10.1038/10372.
33. Bahat H., Reisler G., Brandriss N., Bar-Chaim A., Goldman M. Thiamine Deficiency in Adolescents with Eating Disorders: A Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2020. Vol. 13. No. 12 (5). P. 1396. DOI: 10.3390/nu12051396.
34. Attaluri P., Castillo A., Edriss H., Nugent K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. *Am J Med Sci*. 2018. No. 356 (4). P. 382–390. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.06.015.
35. Sriram K., Manzanara W., Joseph K. Thiamine in nutrition therapy. *Nutr Clin Pract*. 2012. No. 27 (1). P. 41–50. DOI: 10.1177/0884533611426149.
36. Qureshi U.A., Bhat A.S., Qureshi U., Ahmad K., Wani N.A., Bashir A., Akram M. Infantile thiamine deficiency: Redefining the clinical patterns. *Nutrition*. 2021. No. 84. P. 111097. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111097.
37. Nazir M., Lone R., Charoo B.A. Infantile Thiamine Deficiency: New Insights into an Old Disease. *Indian Pediatr*. 2019. Vol. 15. No. 56 (8). P. 673–681.
38. Oishi K., Hofmann S., Diaz G.A., Brown T., Manwani D., Ng L. Targeted disruption of Slc19a2, the gene encoding the high affinity thiamin transporter Thtr-1, causes diabetes mellitus, sensorineural deafness and megaloblastosis in mice. *Hum Mol Genet*. 2002. No. 11. P. 2951–2960.
39. Akbari M.T., Zare Karizi S., Mirfakhraie R., Keikhaei B. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome with Ebstein anomaly: a case report. *Eur J Pediatr*. 2014. No. 173. P. 1663–1665.
40. Boros L.G., Steinkamp M.P., Fleming J.C., Lee W-N.P., Cascante M., Neufeld E.J. Defective RNA ribose synthesis in fibroblasts from patients with thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA). *Blood*. 2003. No. 102. P. 3556–3561.
41. Hagr A.A. Cochlear implant and thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. *Ann Saudi Med*. 2014. No. 34. P. 78–80.
42. Lei Y., Zheng M.H., Huang W., Zhang J., Lu Y. Wet beriberi with multiple organ failure remarkably reversed by thiamine administration: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018. No. 97 (9). P. 1–5. DOI: 10.1097/MD.00000000000010010.
43. Malsawma J. Infantile Beri Beri: The Mizoram Experience. *Indian Pediatr*. 2020. Vol. 15. No. 57 (4). P. 376–377.
44. Whitfield K.C., Karakochuk C.D., Kroehn H., Hampel D., Sokhoing L., Chan B.B., Borath M., Sophoneary P., McLean J., Talukder A., Lynd L.D., Li-Chan E.C., Kitts D.D., Allen L.H., Green T.J. Perinatal Consumption of Thiamine-Fortified Fish Sauce in Rural Cambodia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2016. Vol. 3. No. 170 (10). P. 162–165. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.2065.
45. Adamolekun B., Hiffler L. A diagnosis and treatment gap for thiamine deficiency disorders in sub-Saharan Africa? *Ann N Y Acad Sci*. 2017. No. 1408 (1). P. 15–19. DOI: 10.1111/nyas.13509.
46. Smith T.J., Johnson C.R., Koshy R., Hess S.Y., Qureshi U.A., Mynak M.L., Fischer P.R. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci*. 2021. No. 1498 (1). P. 9–28. DOI: 10.1111/nyas.14536.
47. Di Nicolantonio J.J., Liu J., O'Keefe J.H. Thiamine and Cardiovascular Disease: A Literature Review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018. No. 61 (1). P. 27–32. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.01.009.
48. Eshak E.S., Arafa A.E. Thiamine deficiency and cardiovascular disorders. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018. No. 28(10). P. 965–972. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.06.013.

СТАТЬЯ

УДК 616.24-002.1-002.5-06-036.1-036.8(470.53)

**ПНЕВМОНИИ ПРИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ПЕРМСКОМ КРАЕ****Шурыгин А.А., Макарова Е.А., Ширинкина А.Е.***ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: elena-makarova07@mail.ru*

Последствия заражения COVID-19 у больных туберкулезом до конца не ясны, но и по имеющимся данным наличие туберкулезной инфекции утяжеляет течение COVID-19. Цель исследования – изучить частоту развития, течение и исходы пневмонии при COVID-19 у больных туберкулезом легких. Проведен анализ клинико-рентгенологических данных у больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 пневмонией, находившихся на лечении в ГБУЗ ПК «Краевой фтизиопульмонологический медицинский центр» (n = 74). Полученные данные обрабатывались с помощью программы Биостатистика, Microsoft Excel 2010, Медицинская статистика. Развитие вирусно-бактериальной пневмонии в отделении для лечения туберкулеза, сочетанного с COVID-19 (n = 74), зарегистрировано у 21 пациента (28,4%), из них тяжелое течение пневмонии (пребывание в ОРИТ) отмечалось у 13 пациентов (61,9%), летальность составила 38,1% среди больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 пневмонией. Проведено сравнение лабораторных показателей у умерших и выживших больных с сочетанием COVID-19 пневмонии и туберкулеза. Значимые различия получены по снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (ОШ = 16,5; p = 0,02). Развитие пневмонии у больных с сочетанием COVID-19 и туберкулезной инфекции в Пермском крае встречалось чаще, чем в популяции (p < 0,01). Большинство пациентов (85,7%) с пневмонией имели снижение сатурации кислорода менее 95% (p < 0,01). Достоверным предиктором неблагоприятного исхода пневмонии у больных с сочетанием COVID-19 и туберкулезной инфекции было снижение СКФ.

Ключевые слова: туберкулез, COVID-19, пневмония, коморбидность, скорость клубочковой фильтрации

**COVID-19 PNEUMONIA IN PATIENTS WITH PULMONARY
TUBERCULOSIS IN THE PERM REGION****Shurygin A.A., Makarova E.A., Shirinkina A.E.***E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, e-mail: elena-makarova07@mail.ru*

The consequences of infection with COVID-19 in tuberculosis patients are not completely clear, but according to available data, the presence of tuberculosis infection makes the course of COVID-19 heavier. The purpose of the study: to study the incidence, course and outcomes of pneumonia in COVID-19 in patients with pulmonary tuberculosis. Materials and methods: The analysis of clinical and radiological data was carried out in patients with tuberculosis in combination with COVID-19 pneumonia who were treated at the Regional Phthisiopulmonological Medical Center (n = 74). The data obtained were processed using the Biostatistics program, Microsoft Excel 2010, Medical Statistics. Results and their discussion: The development of viral-bacterial pneumonia in the department for the treatment of tuberculosis combined with COVID-19 (n = 74) was registered in 21 patients (28.4%), of which severe pneumonia (stay in the ICU) was noted in 13 patients (61.9%), mortality was 38.1% among patients with tuberculosis combined with COVID-19 pneumonia. Laboratory parameters were compared in deceased and surviving patients with a combination of COVID-19 pneumonia and tuberculosis. Significant differences were obtained by reducing the glomerular filtration rate (GFR) (OR = 16.5; p = 0.02). Conclusions: The development of pneumonia in patients with a combination of COVID-19 and tuberculosis infection in the Perm Region was more common than in the population (p < 0.01). The majority of patients (85.7%) with pneumonia had a decrease in oxygen saturation of less than 95% (p < 0.01). A significant predictor of an unfavorable outcome of pneumonia in patients with a combination of COVID-19 and tuberculosis infection was a decrease in GFR.

Keywords: tuberculosis, COVID-19, pneumonia, comorbidity, glomerular filtration rate

Клинические исходы, включая выживаемость, при COVID-19 менее благоприятны у пожилых лиц и пациентов с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, что легло в основу профилактической стратегии с выделением групп высокого риска, которым следует ограничить социальные контакты для предотвращения заражения [1]. Последствия заражения COVID-19 у больных туберкулезом до конца не ясны, но и по имеющимся данным наличие туберкулезной инфекции утяжеляет течение COVID-19 [2]. Следует

принимать во внимание и неоднородность больных туберкулезом, особенно по тяжести проявлений. Основным органом, который поражается при COVID-19, являются легкие [3]. Клинические и КТ-данные могут позволить врачам оперативно оценить прогноз у пациентов с COVID-19 [4, 5]. Бактериальные инфекции нечасто осложняют течение COVID-19. Так, в метаанализе 24 исследований в целом пропорция пациентов с бактериальными инфекциями составила 6,9% (95% ДИ–4, 3–9, 5%) [6]. Лучевая диагностика COVID-19 очень важ-

на, так как КТ может быть первым исследованием, которое отчетливо демонстрирует признаки вирусного поражения легких, позволяет оценить тяжесть течения и неблагоприятные прогностические признаки.

Цель исследования – изучить частоту развития, течение и исходы пневмонии при COVID-19 у больных туберкулезом легких в Пермском крае.

Материалы и методы исследования

В Пермском крае на базе ГБУЗ ПК «Краевой фтизиопульмонологический медицинский центр» в июне 2020 г. было развернуто отделение для лечения туберкулеза, сочетанного с COVID-19, где находились 74 пациента. Проведен ретроспективный анализ клиничко-рентгенологических данных у больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 с вирусно-бактериальными пневмониями ($n = 21$). Полученные данные обрабатывались с помощью программы Биостатистика, Microsoft Excel 2010, Медицинская статистика. Рассчитано значение ОШ (отношения шансов), показывающее, во сколько раз шансы исхода в основной группе выше, чем в контрольной. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Развитие вирусно-бактериальной пневмонии зарегистрировано у 21 пациента (28,4%), из них в возрасте старше 50 лет – у 6 чел. (28,6%). Пациенты кроме COVID-19 имели фоновые заболевания: активная форма ту-

беркулеза – 18 чел. (85,7%), остаточные изменения перенесенного туберкулеза легких – 3 чел. (14,3%). Из 21 пациента с пневмонией ВИЧ-инфекция установлена у 8 чел. (38,1%). У 74 пациентов с туберкулезом, сочетанным с COVID-19, в структуре сопутствующей патологии преобладала ВИЧ-инфекция – у 23,8% / 17 чел. ($CD4 = 274,44 \pm 95,42$ кл/мл), ХНЗЛ и заболевания сердечно-сосудистой системы – у 18,9%/14 и 16,2%/12 чел. соответственно (рис. 1).

Структура клинических форм туберкулеза представлена следующими клиническими формами: диссеминированный туберкулез легких – 4 чел. (22,2%), генерализованный туберкулез – 4 чел. (22,2%), инфильтративный туберкулез легких в фазе распада – 5 чел. (27,8%), фиброзно-кавернозный туберкулез легких – 2 чел. (11,1%), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 3 чел. (16,7%). В общем количестве пациентов преобладали инфильтративный – 22/29,7%, диссеминированный – 33/44,6% формы туберкулеза, фаза распада регистрировалась в 58,1%/43 пациента (рис. 2).

Тяжелое течение пневмонии (пребывание в ОРИТ) отмечалось у 13 пациентов (61,9%), из них: в возрасте старше 50 лет – 3 чел. (14,3%), с ВИЧ-инфекцией – 4 чел. (19,0%). По сравнению, у 74 пациентов НКВИ тяжелое течение диагностировано у 12/17,6%, средней тяжести – у 13/18,9% чел. (рис. 3). На ИВЛ с присоединенной пневмонией находились 4 чел. (19,0%). Развитие летального исхода у 8 чел. (38,1%), из них: в возрасте старше 50 лет – 2 чел. (9,5%), с ВИЧ-инфекцией – 3 чел. (14,3%).

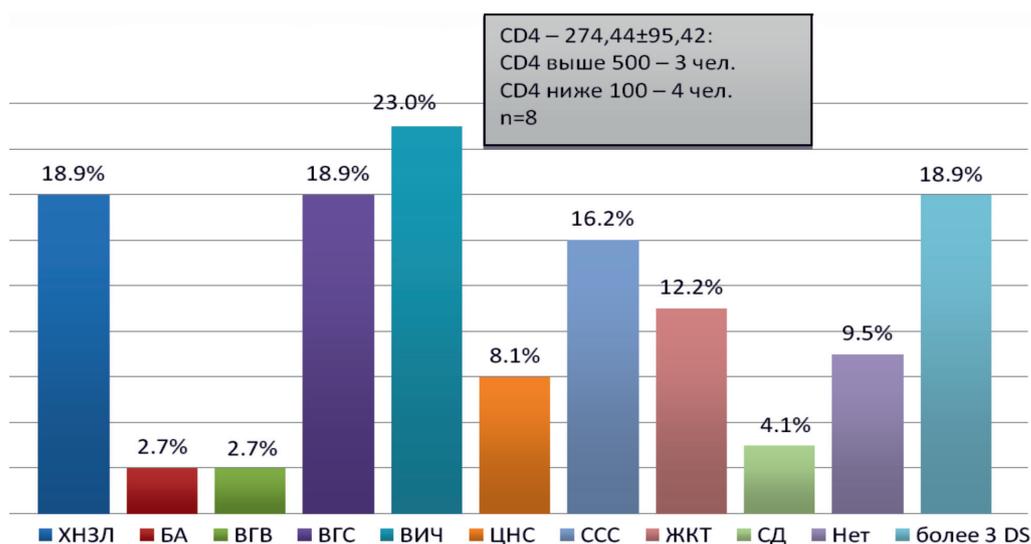


Рис. 1. Частота и структура сопутствующей патологии у пациентов с туберкулезом, сочетанным с COVID-19, $n = 74$

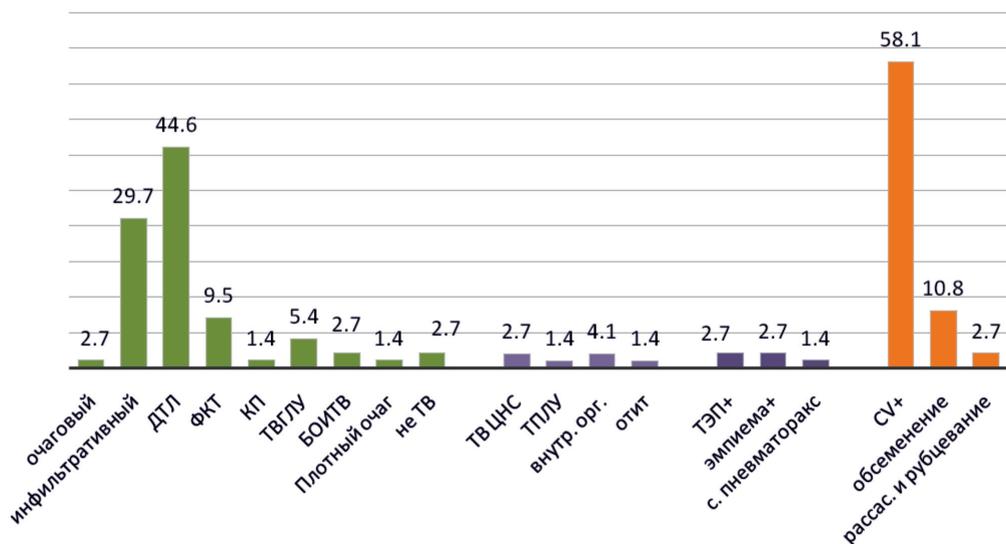


Рис. 2. Частота и структура клинических форм туберкулеза у пациентов с сочетанием с COVID-19, %, n = 74

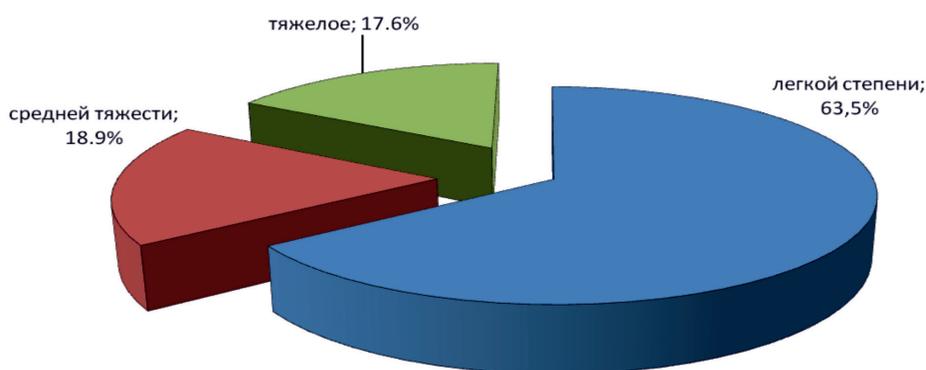


Рис. 3. Распределение по тяжести состояния пациентов с туберкулезом, сочетанным с COVID-19, n = 74

В клинической картине присутствовали следующие симптомы: повышение температуры у всех пациентов (100%) и у большинства – кашель с мокротой (81%). Данные симптомы неспецифичны и характерны не только для пневмонии, но и для туберкулеза легких.

Установлены изменения лабораторных показателей: лейкоцитоз – у 14 чел. (66,7%), лейкопения – у 5 чел. (23,8%), ОАК был без изменений только у 2 чел. (9,5%); повышение С-реактивного белка (СРБ): 4+ – 6 чел. (28,6%), 3+ – 4 чел. (19,0%), 2+ – 4 чел. (19,0%), 1+ – 5 чел. (23,8%), отрицательный – только 2 чел. (9,5%). Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ: 15–29 мл/мин/1,73м² – 4,8%/1чел.; 30–

44 мл/мин/1,73м² – 14,3%/3 чел.; 45–59 мл/мин/1,73м² – 19,0%/4 чел.

Большинство пациентов (85,7%) имели снижение сатурации кислорода менее 95%, из них: менее 90% – 4 чел. (19,0%), 90–92% – 4 чел. (19,0%), 93–95% – 10 чел. (47,6%). Только 3 чел. (14,3%) имели сатурацию более 95%.

Рентгенологическое исследование проводилось методами компьютерной томографии (КТ) ОГК (12 чел./57,1%) и обзорной рентгенографии ОГК (9 чел./42,9%). При КТ ОГК нет патогномоничных признаков COVID-19, но отмечают часто встречающиеся проявления в виде уплотнений по типу матового стекла, как правило, изменения двусторонние, периферически расположенные, преимущественно в базальных

отделах легких [3–5]. Вопрос о наличии пневмонии решался комплексно на основании клинических, лабораторных данных и оценки динамики рентгенологических изменений. Анализ рентген-архива пациентов позволил выявить на фоне имеющихся туберкулезных изменений в легких появление новых теней, характерных для пневмонии. При КТ ОГК выявлены следующие новые изменения: двусторонние изменения по типу матового стекла – 7 чел. (58,3%), консолидации – 1 (8,3%) двусторонние инфильтративные изменения – 4 (33,3%). При обзорной рентгенографии ОГК – двусторонние инфильтративные изменения – 18 чел. (85,7%), односторонние инфильтративные изменения – 3 чел. (14,3%).

В анализах мокроты на вторичную флору обнаружены следующие возбудители: *Streptococcus pneumoniae* – 23,8%/5 чел., *Staphylococcus aureus* – 14,3%/3 чел., *Haemophilus influenzae* – 14,3%/3 чел., *Klebsiella pneumoniae* – 9,5%/2 чел., *Escherichia coli* – 14,3%/3 чел., *Moraxella catarrhalis* – 4,8%/1 чел., не установлен возбудитель – 19,0%/4 человека. Выявление у большинства пациентов с COVID-19 бактериальных возбудителей, новые инфильтративные изменения при рентгенологическом исследовании, характер течения говорят о вирусно-бактериальной этиологии пневмонии.

Лечение пациентов проводилось в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7» (утв. Министерством здравоохранения РФ 3 июня 2020 г.).

Всем больным проводилось этиотропное (противовирусное лечение) – гидроксихлорохином, умифеновиром и интерфероном-альфа. Антибактериальное лечение включало следующие комбинации антибактериальных препаратов: азитромицин + цефтриаксон – 4 чел./19,0%; левофлоксацин + меропенем – 4 чел./19,0%; азитромицин + левофлоксацин – 7 чел./33,3%; линезолид + левофлоксацин – 6 чел./25,7%. На кислородотерапии в прон-позиции находились 8 чел./38,1%, на ИВЛ – 4 чел./19,0%. С патогенетической целью 14 пациентов/66,7% получали глюкокортикостероиды (дексаметазон), всем пациентам проводилась гепаринотерапия с целью профилактики развития коагулопатии. Противотуберкулезное лечение по соответствующему режиму химиотерапии (РХТ) корректировалось с учетом взаимодействия с гидроксихлорохином для нивелирования побочных действий.

При ретроспективном анализе можно говорить о том, что многие пациенты име-

ли неспецифические жалобы респираторного или общего характера и изменения лабораторных показателей характерные как для пневмонии, так и для туберкулеза легких. Большинство пациентов (85,7%) имели снижение сатурации кислорода менее 95% ($p < 0,01$). В отличие от больных пневмонией, снижение сатурации легких у больных туберкулезом характерно лишь для запущенных форм туберкулеза и развивается медленно. Ведущим в постановке диагноза является рентгенологический метод. Диагностическими трудностями при этом является наличие туберкулезных изменений в легких. В случае невозможности проведения КТ, традиционная рентгенография в оценке вирусного поражения легких показала достаточную информативность, особенно возможность её использования при оценке изменений в условиях реанимации. Развитие пневмонии у больных с сочетанием COVID-19 и туберкулезной инфекции наблюдалось у 28,4%, что чаще ($p < 0,01$), чем в популяции (по данным метаанализа 24 исследований – 6,9% больных [6]). Летальность составила 38,1% среди больных туберкулезом в сочетании с COVID-19 пневмонией. По данным федерального мониторинга ситуации по туберкулезу в сочетании с COVID-19 в Российской Федерации (на 17.05.2021) заболело 4428, а умерло 6,4% больных. Летальность среди больных туберкулезом при COVID-19 пневмонией выше, чем у больных COVID-19 без пневмонии ($p < 0,01$).

Для выявления предикторов неблагоприятного исхода проведено сравнение лабораторных показателей у умерших (1 группа) и выживших (2 группа) больных с сочетанием COVID-19 пневмонии и туберкулезной инфекции. Рассчитано значение отношения шансов (ОШ), показывающее, во сколько раз шансы исхода в первой группе выше, чем во второй. Не получено различий в 1 и 2 группах по уровню эритроцитов, гемоглобина, палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, СРБ, фибриногена, МНО, показателей функции печени. Различия получены по следующим показателям: лейкопения (ОШ = 12,0; $p = 0,09$), тромбоцитопения (ОШ = 5,5; $p = 0,22$), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (ОШ = 16,5; $p = 0,02$). Достоверное различие показателей определено только для снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Заключение

1. Развитие пневмонии у больных с сочетанием COVID-19 и туберкулезной ин-

фекции в Пермском крае встречалось чаще, чем в популяции ($p < 0,01$).

2. Большинство пациентов (85,7%) с пневмонией имели снижение сатурации кислорода менее 95% ($p < 0,01$).

3. Достоверным предиктором неблагоприятного исхода пневмонии у больных с сочетанием COVID-19 и туберкулезной инфекции было снижение СКФ.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Список литературы

1. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошцин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Сыров А.В., Тарасов А.В., Тарзиманова А.И., Ткачёва О.Н., Трухан Д.И. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19. № 4. С. 135–172. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630.

2. Васильева И.А., Аксенова В.А., Бармина Н.А. и др. Временные методические рекомендации по оказанию противотуберкулезной помощи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Утверждено: президиумом Российского общества фтизиатров 28.04.2020 г.; президиумом Ассоциации фтизиатров 28.04.2020 г. М., 2020. 48 с.

3. Веселова Е.И., Русских А.Е., Каминский Г.Д., Ловачева О.В., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Новая коронавирусная инфекция // Туберкулез и болезни легких. 2020. № 98 (4). С. 6–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14.

4. Петриков С.С., Попугаев К.А., Бармина Т.Г., Забавская О.А., Шарифуллин Ф.А., Коков Л.С. Сопоставление клинических данных и компьютернотомографической семиотики легких при COVID-19 // Туберкулез и болезни легких. 2020. № 98 (7). С. 14–25. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-7-14-25.

5. Морозов С.П., Гомболевский В.А., Чернина В.Ю., Блохин И.А., Мокиенко О.А., Владимирский А.В., Белевский А.С., Проценко Д.Н., Лысенко М.А., Зайратьянц О.В., Никонов Е.Л. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки // Туберкулез и болезни легких. 2020. № 98 (6). С. 7–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14.

6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf (дата обращения: 29.09.2021).