

ISSN 2414-3782

Juvenis scientia

Медицина

2023 | Том 9 | № 1

Juvenis scientia

Медицина

2023 | Том 9 | № 1

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пчелин Иван Юрьевич, к.м.н.

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Тимофеев Евгений Владимирович, д.м.н.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Газизов Роман Игоревич

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиева А. В., PhD in Medicine, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Беловол А. Н.**, д.м.н., Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина. **Василькова О. Н.**, к.м.н., Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь. **Миррахимов Э. М.**, д.м.н., Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан. **Молдобаева М. С.**, д.м.н., Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан. **Муллаханов Ж. Б.**, PhD in Medicine, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Плескановская С. А.**, д.м.н., Государственный медицинский университет Туркменистана, г. Ашхабад, Туркменистан. **Табаров М. С.**, д.м.н., Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, г. Душанбе, Таджикистан. **Варзин С. А.**, д.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Воложанин Д. А.**, д.м.н., Городская больница № 40 Курортного района, г. Санкт-Петербург, Россия. **Журавский С. Г.**, д.м.н., Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Иванов Н. В.**, к.м.н., Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Кулибаба Т. Г.**, к.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лукьянова И. Ю.**, д.м.н., Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лындина М. Л.**, к.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Мазуренко С. О.**, д.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Малев Э. Г.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Смирнов Г. А.**, к.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Федоткина Т. В.**, к.б.н., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Худякова Н. В.**, к.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Шишкин А. Н.**, д.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия.

ИНДЕКСАЦИЯ

Журнал включен в Перечень ВАК по специальности 3.1.18. *Внутренние болезни (медицинские науки)*, индексируется в РИНЦ. Метаданные экспортируются в открытые репозитории научной информации: Google Scholar, OCLC WorldCat, Dimensions и др. Журнал включен и индексируется в DOAJ (Directory of Open Access Journals). Пятилетний импакт-фактор РИНЦ 2021: 0,330, Десятилетний индекс Хирша: 17



Учредитель и издатель: ООО Издательский дом "Сциентиа" (ИД Scientia)

Свидетельство о регистрации Средства массовой информации: ПИ № ФС 77-70584 от 03.08.2017 г.

191015, г. Санкт-Петербург, переулок Дегтярный, 22А | +7 (812) 649-93-75 | edit@jscientia.org | www.jscientia.org

Подписано в печать 28.02.2023. Печать цифровая, Формат 70x100/16, Бумага офсетная. Тираж 500 экз.

Juvenis scientia

Medicine

2023 | Vol. 9 | No. 1

EDITOR-IN-CHIEF

Ivan Pchelin, Candidate of Medical Sciences
St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Eugene Timofeev, Doctor of Medical Sciences
St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

MANAGING EDITOR

Roman Gazizov
St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

EDITORIAL BOARD

Anna Alieva, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Ya.Kh.Turakulov, Tashkent, Uzbekistan. **Olexandr Bilovol**, Doctor of Medical Sciences, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. **Volha Vasilkova**, Candidate of Medical Sciences, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus. **Erkin Mirrakhimov**, Doctor of Medical Sciences, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. **Mariia Moldobaeva**, Doctor of Medical Sciences, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. **Javlon Mullakhanov**, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan. **Svetlana Pleskanovskaya**, Doctor of Medical Sciences, State Medical University of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan. **Muhiddin Tabarov**, Doctor of Medical Sciences, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan. **Sergey Varzin**, Doctor of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Dmitry Vologzhanin**, Doctor of Medical Sciences, City Hospital No. 40, St. Petersburg, Russia. **Sergei Zhuravskii**, Doctor of Medical Sciences, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Nikita Ivanov**, Candidate of Medical Sciences, North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Tatiana Kulibaba**, Candidate of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Irina Lukyanova**, Doctor of Medical Sciences, North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Maria Lyndina**, Candidate of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Sergei Mazurenko**, Doctor of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Eduard Malev**, Doctor of Medical Sciences, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia. **Georgy Smirnov**, Candidate of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Tamara Fedotkina**, Candidate of Biological Sciences, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. **Natalia Hudiakova**, Candidate of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Aleksandr Shishkin**, Doctor of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

This is an open access journal which means that all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Users are allowed to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of the articles, or use them for any other lawful purpose, without asking prior permission from the publisher or the author. This is in accordance with the BOAI definition of open access.

The journal is included in the List of the Higher Attestation Commission under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, specialty 3.1.18. *Internal Medicine (Medical Sciences)*. The journal is indexed in the Russian Index of Science Citation (RISC). The journal is included in DOAJ (Directory of Open Access Journals).



РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС
НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ
Science Index



Publisher: «Scientia» Publishing House Ltd.

The mass media registration certificate no. ПИ # ФС 77-70584 of 03.08.2017.

191015, 22A, Degtyarny lane, Saint Petersburg | +7 812 649 93 75 | edit@jscentia.org | www.jscentia.org

Approved for print: 28.02.2023. Digital printing, size 70x100/16, offset paper. Edition: 500 copies.

Обзорные статьи

Волчек В.С., Похожай В.В.
**АНАЛИЗ МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА ОРГАНИЗАЦИИ СКРИНИНГОВЫХ ПРОГРАММ ДЛЯ
РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ 5**

Суханов Д.С., Тимофеев Е.В., Алексеева Ю.С., Азовцев Д.Ю.
**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ 24**

Оригинальные исследования

Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Скрябин О.Н., Перепелица В.В., Малышев Е.А.
**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ УРОЛОГИЧЕ-
СКОГО ПРОФИЛЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ 43**

Клинические случаи

Измайлович М.Р., Валиева С.Р., Сарбасова Д.Н., Дедова О.Ю., Кошкарбаева Б.С., Кнаус А.А.
**АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОНТАКТНЫЙ ДЕРМАТИТ: СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К 2-ГИДРОКСИЭТИЛ-
МЕТАКРИЛАТУ 54**

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ. 61

Review articles

Volchek VS, Pochozhay VV.
**ANALYSIS OF INTERNATIONAL EXPERIENCE IN ORGANIZING SCREENING PROGRAMS FOR
EARLY DETECTION OF MALIGNANCIES 5**

Sukhanov DS, Timofeev EV, Alekseeva YS, Azovtsev DY.
**DRUG-INDUCED LIVER INJURY IN TUBERCULOSIS: MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND
DIAGNOSTIC METHODS 24**

Original articles

Popov SV, Guseynov RG, Skryabin ON, Perepelitsa VV, Malyshev EA.
**RESULTS OF OPERATIVE ENDOSCOPIC TREATMENT OF UROLOGICAL PATIENTS DEPENDING
ON HOSPITAL STAY DURATION. 43**

Case reports

Izmailovich MR, Valieva SR, Sarbasova DN, Dedova OYu, Koshkarbaeva BS, Knaus AA.
ALLERGIC CONTACT DERMATITIS: SENSITIZATION TO 2-HYDROXYETHYL METHACRYLATE 54

GUIDE FOR AUTHORS 61

Обзорная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_5-23
EDN: PJAEJB**АНАЛИЗ МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА ОРГАНИЗАЦИИ СКРИНИНГОВЫХ ПРОГРАММ ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ****В. С. Волчек** , **В. В. Похожай** 

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

 Волчек Владислав Станиславович — volvst@yandex.ru

Скрининг и ранняя диагностика рака уже достаточно давно являются важными компонентами комплекса мероприятий по снижению заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований во всем мире. Несмотря на широкое распространение онкологического скрининга в разных странах, продолжают высказываться сомнения в его целесообразности, используемых методах или периодичности обследований.

В ряде исследований приводятся данные о том, что программы скрининга онкологических заболеваний действительно приводят к снижению смертности от онкологических заболеваний, но при этом не снижают общую смертность. Американское общество клинической онкологии продолжает поддерживать онкологический скрининг как эффективный инструмент снижения смертности от злокачественных новообразований, однако признает, что не все лица, прошедшие скрининг, получают от него пользу, не все лица с установленным злокачественным новообразованием будут вылечены, и прохождение скрининга сегодня не является гарантией защиты от онкологических заболеваний в будущем.

Важно отметить, что подходы к проведению скрининга злокачественных новообразований динамично пересматриваются по мере появления новых научно обоснованных данных, интерпретация ведущими группами экспертов даже в пределах одной страны может несколько различаться. В данной научной статье представлены методы оценки эффективности реализации скрининговых программ, такие как чувствительность и специфичность, ROC-анализ, положительная и отрицательная прогностическая ценность скрининга, результаты рандомизированных исследований. Проведен краткий обзор основных международных принципов реализации скрининговых программ и рекомендаций международных медицинских сообществ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: онкология, злокачественные новообразования, скрининг онкологических заболеваний, гипердиагностика, целевой скрининг

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Волчек В.С., Похожай В.В. Анализ международного опыта организации скрининговых программ для раннего выявления злокачественных новообразований // Juvenis scientia. 2023. Том 9. № 1. С. 5-23. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_5-23. EDN: PJAEJB.



Review article

DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_5-23
EDN: PJAEJB**ANALYSIS OF INTERNATIONAL EXPERIENCE IN ORGANIZING SCREENING PROGRAMS FOR EARLY DETECTION OF MALIGNANCIES****V. S. Volchek** , **V. V. Pochozhay** 

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

 Volchek Vladislav — volvst@yandex.ru

Screening and early diagnosis of cancer have been important components of the comprehensive measures to reduce the incidence and mortality of malignant neoplasms worldwide for quite some time. Despite the widespread use of oncological screening in different countries, doubts persist about its feasibility, methods used, or frequency of examinations.

Several studies provide data that oncological screening programs do lead to a reduction in mortality from cancer, but do not reduce overall mortality. The American Society of Clinical Oncology continues to support oncological screening as an effective tool to reduce mortality from malignant neoplasms, but acknowledges that not all individuals who undergo screening will benefit from it, not all individuals with established malignant neoplasms will be cured, and undergoing screening today is not a guarantee of protection against cancer in the future.

It is important to note that approaches to screening for malignant neoplasms are dynamically revised as new scientifically substantiated data emerge, and the interpretation by leading groups of experts may differ even within one country.

This scientific article presents methods for evaluating the effectiveness of screening programs implementation, such as sensitivity and specificity, ROC analysis, positive and negative predictive value of screening, and results of randomized studies. A brief overview of the main international principles of implementing screening programs and recommendations of international medical communities is provided.

KEYWORDS: oncology, malignant neoplasms, cancer screening, overdiagnosis, targeted screening**FOR CITATION:** Volchek VS, Pochozhay VV. Analysis of International Experience in Organizing Screening Programs for Early Detection of Malignancies. *Juvenis scientia*. 2023;9(1):5-23. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_5-23.

ВВЕДЕНИЕ

Уже более полувека скрининг и ранняя диагностика рака является важным компонентом комплекса мероприятий по снижению заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) во всем мире. Например, в случае организации скрининга рака шейки матки (РШМ), результаты внедрения программы имели достаточно хорошие результаты: смертность от РШМ снизилась более чем на 80% в США после внедрения широко распространенного цитологического исследования мазка с окраской по Папаниколау [1]. Однако для большинства других видов ЗНО эффект от внедрения скрининга был значительно менее выражен. Эффект от реализации ряда скрининговых программ во всем мире, как правило, был достаточно незначительным, также в научном сообществе появляются исследования, выявляющие экономическую нецелесообразность реализации скрининга ЗНО. Тем не менее, перспектива в развитии скрининга сохраняется, а инновационные технологии продолжают оцениваться на предмет их потенциала для разработки новых методов исследования.

Стандартное обоснование научного метода, внедряемого в рамках нового скрининга ЗНО, выглядит следующим образом:

1. Пятилетняя выживаемость при ЗНО «А» очень низкая;
2. Среди случаев ЗНО «А», выявленных на ранней стадии, пятилетняя выживаемость намного выше;
3. На ранней стадии ЗНО «А» диагностируется намного реже, чем в более поздних стадиях;
4. Если бы ЗНО «А» можно было обнаружить на ранней стадии, прогноз для пациентов с диагнозом ЗНО «А» можно было бы значительно улучшить.

Достаточно кратко, но это базовое и очень интуитивное обоснование скрининга ЗНО. Несмотря на то, что данное обоснование интуитивно привлекательно, необходимо сделать некоторые оговорки. Во-первых, факт того, что ЗНО, диагностированное на ранних стадиях, имеет (относительно) хороший прогноз, не обязательно означает, что если бы те виды ЗНО, которые в настоящее

время диагностируются на поздних стадиях, были бы обнаружены раньше, то у них также был бы аналогичный благоприятный прогноз. Вполне возможно, что для некоторых видов ЗНО, выявленных на поздних стадиях, именно исходные свойства опухолей, такие как их способность к раннему метастазированию, а не время начала лечения, определяют их окончательный клинический исход. Во-вторых, в качестве профилактического исследования, скрининговые тесты применяются к бессимптомным и внешне здоровым группам населения, в которых из-за относительно низкой распространенности любого вида ЗНО, подавляющее большинство лиц, прошедших скрининговое исследование, вовсе не получит никакой пользы от скрининга ЗНО.

С более благоприятной стороны на скрининг и раннее выявление ЗНО можно посмотреть через призму выявления предраковых заболеваний. В то время как стандартные скрининговые программы являются примером вторичной профилактики, при которой заболеваемость раком не снижается, но снижается смертность от рака, такие программы как скрининг колоректального рака (КРР) и РШМ, которые выявляют и ЗНО на ранних стадиях, и предраковые заболевания, обеспечивают как первичную профилактику (т.е. снижение заболеваемости), так и вторичную профилактику. В дополнение к тому, что снижение заболеваемости само по себе является существенным преимуществом, как с точки зрения дальнейшего благополучия пациентов, так и с точки зрения социальных издержек, методы скрининга, которые снижают заболеваемость ЗНО, обеспечивают более значительное снижение смертности от ЗНО, чем те, которые обеспечивают только вторичную профилактику.

В данном исследовании представлен обзор основных концепций и принципов организации скрининга ЗНО. В исследовании описаны аспекты, связанные с точностью того или иного теста, проанализированы показатели пользы и вреда реализации скрининговых программ, описаны вопросы рентабельности скрининга и связанной с ней концепцией целевого скрининга для групп высокого риска на примере различных государств.

Таблица 1

Общие характеристики скрининговых тестов

Характеристика	Определение
Чувствительность	Доля лиц с верифицированным диагнозом ЗНО и положительным результатом скринингового теста
Специфичность	Доля лиц без ЗНО с отрицательным результатом скринингового теста
ROC-кривая	Кривая чувствительности при различных значениях специфичности
Площадь под ROC-кривой	Область ниже ROC-кривой; 1 — точное предсказание, 0,5 — отсутствие предсказательной способности
Положительная прогностическая ценность (PPV)	Доля лиц с положительным результатом скринингового теста на ЗНО
Отрицательная прогностическая ценность (NPV)	Доля лиц с отрицательным результатом скринингового теста, у которых нет ЗНО

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СКРИНИНГОВЫХ ТЕСТОВ

Характеристики скринингового теста показывают его способность точно показывать наличие или отсутствие у пациента того или иного предракового заболевания или ЗНО. В таблице 1 показаны некоторые общие характеристики скрининговых тестов.

Чувствительность и специфичность скринингового теста, а в более общем плане ROC-кривая при различных уровнях специфичности для непрерывных или порядковых тестов, имеют решающее значение в условиях исследования для оценки потенциала новых методов скрининга.

Положительная прогностическая ценность (PPV) более актуальна в клинических условиях, поскольку она оценивает вероятность того, что пациент с положительным тестом имеет интересующий вид ЗНО. Важно отметить, что PPV зависит не только от чувствительности и специфичности, но также в решающей степени от распространенности того ЗНО, поиск которого мы производим в рамках скрининговой программы. При постоянной чувствительности и специфичности скринингового теста PPV снижается по мере снижения распространенности ЗНО в популяции. Если распространенность ЗНО в обследованной группе лиц будет низкой, то даже высокие значения специфичности могут привести к очень низким значениям PPV, независимо от чувствительности. При распространенности в 0,6% (например,

рак молочной железы (РМЖ) у женщин, которым рекомендован маммографический скрининг), чувствительности и специфичности равной 90% PPV составляет всего 5%. Это подчеркивает общее требование для скрининга ЗНО, согласно которому специфичность должна быть достаточно высокой. Отрицательная прогностическая ценность (NPV) может быть полезна в диагностическом контексте для критериев исключения ЗНО, однако в контексте скрининга эта характеристика, как правило, неинформативна, поскольку вероятность отсутствия ЗНО до тестирования также достаточно высока.

Термин ложноположительный показатель в контексте скрининга обычно относится к 100% специфичности, однако его также можно использовать для обозначения 100% PPV, поэтому использование этого термина может сбивать с толку. Поскольку специфичность для скрининга ЗНО, как правило, значительно выше 50%, а PPV ниже 50%, то значение частоты ложноположительных результатов обычно дает подсказку относительно того, какое определение использовать.

Скрининговый тест на ЗНО может характеризоваться непрерывным показателем (например, концентрация в крови простат-специфического антигена (ПСА)) или быть бинарным (Да/Нет), позволяя выявить наличие подозрительного процесса в том или ином органе. При некоторых методах визуализации, например, низкодозовой компьютерной

томографии (КТ) для скрининга рака легкого, размер самого большого узла может обеспечивать непрерывный результат теста. Для непрерывных тестов стандартизированное пороговое значение обычно определяет, считается ли тест положительным (например, более 4 нг/мл для ПСА). Кроме того, для непрерывных тестов или тестов с порядковыми значениями PPV можно разбивать по категориям или диапазонам положительных тестов, а также интерпретировать их в целом. Например, в Национальном испытании по скринингу легких (NLST) общий PPV на исходном уровне для низкодозовой КТ составлял 3,8%, но PPV колебался от 0,5% для положительных результатов скрининга с размером узла 4–6 мм до 41% для положительных результатов скрининга с размером узла более 30 мм [2].

Следует обратить внимание, что распространенной ошибкой является попытка оценить PPV непосредственно из сравнения данных по таблице «случай-контроль». Поскольку соотношение случаев и контролей является произвольным, ошибочно рассчитывать PPV как количество случаев с положительным тестом, деленное на количество всех исследуемых с положительным тестом. В проспективном (когортном) исследовании такой метод допустим, но в исследованиях с дизайном «случай-контроль» для расчета PPV необходима оценка распространенности ЗНО в популяции.

Главное предположение состоит в том, что скрининговый тест на ЗНО должен иметь высокий уровень чувствительности, чтобы быть эффективным. Однако сама по себе высокая чувствительность метода скрининга не обязательно означает, что метод будет иметь какое-либо преимущество в отношении снижения смертности от ЗНО в исследуемой группе. Кроме того, уровень чувствительности, достаточный для одного метода скрининга и вида ЗНО, может оказаться недостаточным для другого. Например, одно из крупных исследований продемонстрировало чувствительность пленочной маммографии, метода скрининга с доказанным снижением смертности, на уровне 66% [3]. При анализе результатов скрининга рака яичников комбинированным методом, включающим в себя определение уровня СА-125 в сыворотке крови и трансвагинальное УЗИ, чувствительность метода оказалась

также равна 66%, тем не менее, не наблюдалось влияния скрининга на снижение смертности [4].

Для скрининговых тестов, при проведении которых могут быть обнаружены предраковые заболевания, как, например, при скрининге КРР, важно также учитывать чувствительность метода в отношении данных заболеваний. Фекальный иммунохимический тест (FIT) показал относительно высокую чувствительность при колоректальном раке, равную 61–91%, по сравнению с 90–95% для колоноскопии [5]. Однако для аденоматозного полипа, важного предшественника КРР, относительная чувствительность FIT по сравнению с колоноскопией намного ниже.

Пример сравнения FIT и колоноскопии поднимает вопрос рассмотрения чувствительности программы скрининга. Чувствительность программы измеряет способность режима периодического скрининга (например, ежегодного) выявлять КРР на ранней стадии или предраковые заболевания. Поскольку FIT рекомендуется проводить ежегодно, а прохождение колоноскопии рекомендуется только каждые 5 лет, у пациента, сдающего FIT, может быть несколько возможностей для выявления доклинического КРР или запущенного аденоматозного полипа, тогда как у пациента, проходящего колоноскопию, такая возможность появляется только 1 раз в 5 лет. Таким образом, при рассмотрении программы скрининга КРР в общем чувствительность FIT в отношении КРР или аденоматозного полипа находится значительно ближе к чувствительности колоноскопии, чем может показаться при рассмотрении FIT в отрыве от контекста периодичности исследования.

Аналогом чувствительности скринингового теста является понятие кумулятивной частоты ложных результатов. При периодическом скрининге вероятность получения хотя бы одного ложноположительного теста со временем, очевидно, возрастает. Выбор конкретной программы скрининга с точки зрения частоты тестирования не влияет на частоту ложноположительных результатов при любом виде скрининга ЗНО, но влияет на кумулятивную частоту ложноположительных результатов. Например, скрининг раз в два года вместо ежегодного скрининга в фиксированном возрастном диапа-

зоне явно приведет к снижению кумулятивного показателя ложноположительных результатов на протяжении всей жизни пациента, однако изменение периодичности также может снизить чувствительность скринингового теста.

ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СКРИНИНГОВОЙ ПРОГРАММЫ

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) скрининга рака первичным результатом обычно является смертность от ЗНО, определяемая как количество умерших от интересующего нас ЗНО [6]. Показателем эффективности реализации скрининговой программы является коэффициент смертности от ЗНО (КС) или отношение показателей смертности от ЗНО в группе скрининга по сравнению с контрольной группой. Общая смертность не используется в качестве объективного критерия в исследованиях по скринингу ЗНО, поскольку смертность от интересующего нас ЗНО будет лишь небольшой частью всех смертельных исходов, и в таком случае для исследования потребуется слишком большая выборка, имеющая адекватную статистическую мощность [6].

Мета-анализ рандомизированных исследований маммографии показал, что КС от РМЖ составляют 0,85 для женщин в возрасте 40–49 лет, 0,86 для женщин в возрасте 50–59 лет и 0,68 для женщин в возрасте 60–69 лет [7]. В NLST, в котором сравнивались низкодозовая КТ и рентгенография грудной клетки, КС от рака легких составил 0,84 [8]. Для скрининга РПЖ на основе определения уровня ПСА Европейское рандомизированное исследование скрининга рака простаты (ERSPC) показало КС равный 0,79. Тем не менее, исследование простаты, легких, колоректального рака и яичников (PLCO) в США не показало каких-либо преимуществ в отношении смертности (КС = 1,09) [9, 10]. Четыре рандомизированных исследования гибкой сигмоидоскопии показали средний КС от КРР равный 0,75 (0,69–0,80) [11–14]. В настоящее время проводится несколько исследований скрининговой колоноскопии, но ни одно из них на сегодняшний день не сообщило о первичных результатах. Поскольку колоноскопией охватывается вся толстая кишка, а ректороманоскопией —

только дистальная часть толстой кишки, можно ожидать, что КС для колоноскопии будет ниже. КС для дистального КРР при гибкой сигмоидоскопии были ниже, чем в общем для КРР (в среднем 0,67, диапазон 0,50–0,87) [11–14].

Для методов скрининга, которые выявляют предраковые заболевания, таких как гибкая сигмоидоскопия и колоноскопия, коэффициент заболеваемости раком из РКИ является мерой эффективности первичной профилактики ЗНО [11–14].

Другой широко используемой характеристикой скринингового теста является число лиц, необходимое для проведения скрининга (NNS), которое рассчитывается как величина, обратная разнице в показателях смертности от ЗНО между группами [15]. Например, в NLST, в котором участвовали когда-либо курящие люди из группы высокого риска, NNS составлял 320, т.е. 320 (подходящих для NLST) лиц должны были пройти скрининг низкодозовой КТ в соответствии с протоколом NLST (всего 3 исследования в год) [8]. Показатель NNS наиболее актуален с точки зрения общественного здоровья и экономической эффективности метода, поскольку он измеряет, какое количество смертей будет предотвращено среди лиц, проходящих скрининг. NNS учитывает КС, а также фоновую смертность от интересующего нас ЗНО. При одном и том же КС NNS увеличивается (т.е. скрининг становится менее эффективным) по мере снижения фоновой смертности от ЗНО. Например, при сравнении низкодозовой КТ у курильщиков из группы высокого риска и маммографии КС примерно одинаковы, но уровень смертности от рака легких у когда-либо куривших из группы высокого риска примерно в 5 раз превышает уровень смертности от РМЖ в группе лиц, подлежащей скрининговой маммографии. Таким образом, NNS примерно в пять раз выше для маммографии в рекомендованной группе лиц, чем низкодозовое КТ в группе лиц курильщиков из группы высокого риска.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУППЫ, ПОДЛЕЖАЩЕЙ СКРИНИНГУ

Методы скрининга несут пользу только тогда, когда они распространяются за пределы организаций здравоохранения среди населения в целом.

Конечным показателем пользы скрининга ЗНО является снижение смертности населения от интересующего нас ЗНО, связанное со скринингом. Это будет зависеть от степени реализации скрининговой программы, а также от эффективности самой программы скрининга в контексте снижения смертности от ЗНО. Для методов скрининга, которые снижают заболеваемость ЗНО и выявляют предраковые заболевания (например, скрининг КРР и РШМ), снижение заболеваемости ЗНО среди населения также является важным показателем эффективности скрининговой программы.

Снижение смертности, связанное с проведением скрининга, часто трудно оценить, если не наблюдается резкого эффекта, как, например, в случае с РШМ, когда скрининговые мероприятия снижают заболеваемость и очень резко снижают смертность. Показатели смертности от РШМ в США составляли 12–13 (на 100 000 женщин) в 1950-х годах до повсеместного начала использования мазка с окраской по Папаниколау. В настоящее время заболеваемость РШМ снизилась примерно на 60% по сравнению с периодом до введения в рутинную практику исследования мазка с окраской по Папаниколау [1]. Скрининг КРР также снижает заболеваемость, хотя на сегодняшний день эффект не столь явный, как при скрининге РШМ. Уровень заболеваемости КРР (с поправкой на возраст) в США составлял около 65 на 100 000 человек в период с 1975 по 1985 год (до скрининга) с уровнем смертности около 28 на 100 000 населения [16]. В 2011 году заболеваемость составила 39 случаев на 100 000 населения, а смертность — 15 случаев на 100 000 населения [16].

Для тех методов скрининга, которые не выявляют предраковых заболеваний, анализ долгосрочных тенденций смертности от ЗНО является отправной точкой для оценки эффективности скрининговой программы. Однако, поскольку преимущества такого скрининга в отношении снижения смертности от ЗНО, как правило, достаточно скромны, часто бывает трудно отделить эффект реализации скрининговой программы от эффекта улучшения лечения пациентов или других факторов. Например, широкомасштабный мета-анализ результативности маммографии, проведенный

семью независимыми исследовательскими центрами (учитывая естественное течение РМЖ, чувствительность маммографии, результаты РКИ, тенденции заболеваемости и смертности среди населения и показатели использования маммографии), оценил влияние внедрения маммографии на смертность от РМЖ. Оценки по семи моделям варьировали в пределах от 7,5% до 22,7% в контексте снижения смертности от РМЖ благодаря использованию маммографии [17].

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПРЕДУБЕЖДЕНИЯ ПРИ ОЦЕНКЕ ПРЕИМУЩЕСТВ СКРИНИНГА

РКИ является золотым стандартом для оценки эффективности методов скрининга ЗНО. Однако скрининг может быть организован до проведения РКИ или до появления итоговых результатов РКИ. Например, скрининг РПЖ с помощью определения уровня ПСА начали внедрять в США в начале 1990-х годов, до того, как было начато РКИ [18]. О результатах РКИ не сообщалось вплоть до 2009 г., когда европейское исследование (ERSPC) сообщило об итоговом положительном результате внедрения скрининга. В противовес этому, исследование U.S.PLCO сообщило об отрицательном результате внедрения скрининга РПЖ, что сделало вопрос о целесообразности использования ПСА достаточно неопределенным [9, 10]. Кроме того, учитывая изменения в технологиях скрининга и улучшение лечения пациентов, предыдущие результаты РКИ становятся неактуальными, и в таком случае могут потребоваться более свежие данные для оценки скрининга.

Именно поэтому исследователям часто приходится полагаться на наблюдательные или популяционные исследования, чтобы оценить преимущества той или иной скрининговой программы. Однако, зачастую сделать это достаточно проблематично из-за появления потенциальных погрешностей, которые имеют тенденцию влиять на исследование.

Две распространенные ошибки в нерандомизированных исследованиях скрининга — это систематическая ошибка времени выполнения и систематическая ошибка гипердиагностики [6]. Раннее выявление ЗНО с помощью программы скрининга

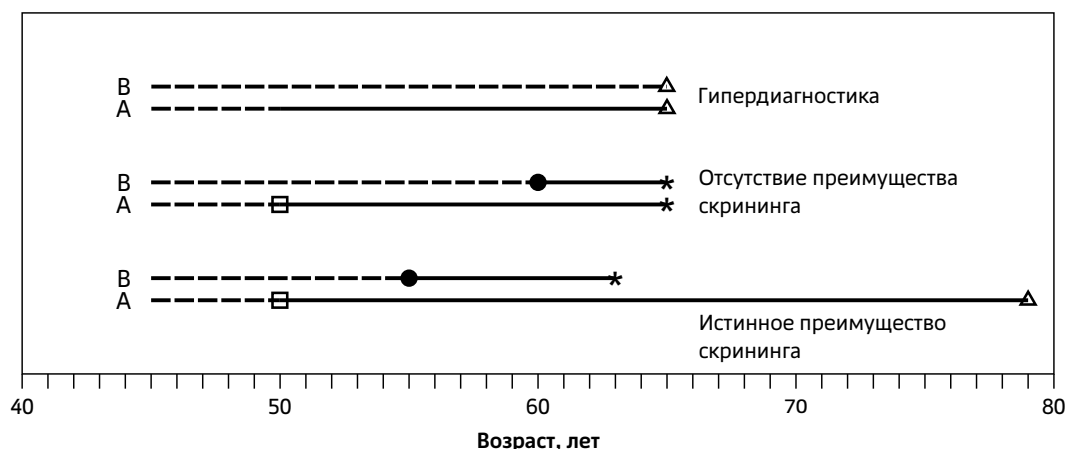


Рисунок 1. Схема различных сценариев скрининга

подразумевает уменьшение временного промежутка диагностики ЗНО по сравнению с тем, который прошел бы в отсутствии скрининга.

Гипердиагностика — феномен программы скрининга, в рамках которой было выявлено клинически не проявляющееся ЗНО. Как гипердиагностика, так и заблаговременность диагностических мероприятий являются теоретическими концепциями, поскольку их обычно нельзя наблюдать у конкретного пациента, но можно оценить статистически в популяции.

На рисунке 1 показаны гипотетические примеры индивидуальных временных схем обследованных лиц, иллюстрирующие заблаговременность и гипердиагностику, а также реальную пользу скрининга. Задержка и гипердиагностика могут привести к сценариям в изолированных исследованиях, где скрининг оказывается полезным, даже если этот метод на самом деле может быть неэффективным в снижении смертности от ЗНО.

На каждой панели линия A представляет собой сценарий со скрининговым обследованием в возрасте 50 лет, а линия B — гипотетический сценарий, если бы скрининг не проводился. Квадрат и кружок представляют выявленный при скрининге и клинический диагноз соответственно, пунктирная и сплошная линии представляют собой ЗНО с отсутствием клинических проявления и ЗНО после верификации соответственно. Звездочка и треугольник обозначают смерть от ин-

ресующего нас ЗНО и смерть от других причин, соответственно.

Обычный подход в обсервационных исследованиях скрининга заключается в сравнении выживаемости пациентов в популяции среди прошедших и не прошедших скрининговые мероприятия. Хотелось бы обратить внимание на то, что в контексте скрининга ЗНО выживаемость характеризуется уровнем смертности после постановки диагноза ЗНО, тогда как смертность характеризуется количеством смертей во всей когорте населения, независимо от того, было ли у них диагностировано ЗНО или нет. Выживаемость является общеизвестно вводящей в заблуждение характеристикой, поскольку для оценки эффективности скрининга мы должны оценивать влияние гипердиагностики, которая, как правило, делает показатели выживаемости более благоприятными в группе, прошедшей скрининг. По определению не может быть случаев смерти от представляющего интерес ЗНО среди случаев с гипердиагностикой или во время выявления ЗНО в рамках скрининга (за исключением случаев смерти, вызванных самим лечением ЗНО). Таким образом, даже при отсутствии какой-либо пользы от скрининга в отношении снижения смертности в группе, показатели выживаемости могут быть значительно улучшены после внедрения скрининга.

Для РПЖ в США 5-летняя относительная выживаемость увеличилась примерно с 70% в конце

1970-х годов до 99,3% к 2005 году [16]. С точки зрения относительного изменения вероятности смерти это соответствует снижению на 97% (с 30% до 0,7%). Тем не менее, уровень смертности снизился гораздо скромнее: с 31 на 100 000 в конце 1970-х годов до 24 на 100 000 в 2005 г. (снижение всего на 23%). Не совсем ясно, являлось ли (и в какой степени) это снижение результатом внедрения скрининга по сравнению с улучшением лечения пациентов, тем не менее, даже при отсутствии преимуществ в плане смертности все равно наблюдалось бы значительное улучшение выживаемости из-за раннего выявления заболевания и систематической ошибки гипердиагностики. При изучении выживаемости лиц с выявленным в рамках скрининга ЗНО, в отличие от анализа выживаемости в популяционных регистрах, вероятность систематической ошибки увеличивается, поскольку она не «разбавляется» случаями ЗНО у лиц, не прошедших скрининг.

В качестве сравнения хотелось бы привести пример болезни Ходжкина, злокачественного заболевания лимфоидной ткани, не подходящего ни под одну существующую программу скрининга, но со стабильным совершенствованием методов лечения, пятилетняя выживаемость увеличилась с 1975 по 2006 год с 71,4% до 88,3%, что соответствует изменению показателей 5-летней смертности с 28,6% до 11,7% (снижение на 59%). За этот же период смертность от болезни Ходжкина снизилась на 66% [16].

Таким образом, применение статистики выживаемости для обоснования пользы скрининга крайне спорно, хотя она все еще широко используется. Данные по РПЖ также показывают, насколько обманчивыми могут быть улучшения показателей 5-летней выживаемости с течением времени, когда наблюдается соответствующее увеличение масштабов программ скрининга.

Еще одна систематическая ошибка при оценке эффекта скрининга — это систематическая ошибка отбора [6]. Эта проблема возникает тогда, когда мы исследуем уровень смертности от ЗНО в группе, прошедшей скрининг, по сравнению с группой, не проходящей скрининг, или вовсе со всей популяцией. Кроме того, забота о собственном здоровье

у группы лиц, добровольно прошедших через скрининговое исследование, может способствовать любым наблюдаемым различиям в показателях смертности между обследованными и не прошедшими скрининговую программу. Другие исследования изучают одну и ту же географическую популяцию в разные периоды времени или разные географические популяции в одно и то же время, опять же, в популяциях могут действовать различные факторы, отличные от скрининга как такового.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ВРЕД СКРИНИНГА ЗНО

В целом, существует относительно мало вреда для здоровья от самих скрининговых исследований. Методы, основанные на рентгеновском излучении (маммография, низкодозная КТ), действительно связаны с некоторым дополнительным риском получения определенного количества лучевой нагрузки, однако этот избыточный риск, как правило, признается довольно небольшим [19, 20]. Колоноскопия несет в себе некоторые риски, в том числе риск перфорации кишки, который оценивается в диапазоне 2–4 на 10 000 исследований [21, 22]. Некоторые скрининговые тесты вызывают незначительный дискомфорт. Также сообщается о кратковременном беспокойстве, связанном с ложноположительными результатами тестов [23].

Тем не менее, основной медицинский вред от скрининга ЗНО связан с последующей диагностической обработкой ложноположительных результатов скрининга, с диагностикой и лечением ЗНО, которое, возможно, никогда не проявилось бы клинически без прохождения скринингового исследования (случаи гипердиагностики и избыточного лечения). Например, в NLST уровень ложноположительных результатов был довольно высоким (в среднем 24% по всем раундам скрининга); однако лишь небольшая доля ложноположительных результатов (2,6%), сопровождалась инвазивными диагностическими процедурами (торакотомия, торакоскопия, бронхоскопия или пункционная биопсия) [24]. Таким образом, в процентном отношении ко всем низкодозовым КТ-скринингам (без установленного ЗНО) частота серьезных осложнений была очень низкой — 1,5 на 10 000 исследо-

ваний. В качестве другого примера, при скрининге РПЖ с помощью определения уровня ПСА и пальцевого ректального исследования (ПРИ) исследование PLCO показало, что частота осложнений после биопсии составляет 2,0% [25]. Основываясь на частоте ложноположительных результатов (12–14% в ходе всех раундов скрининга), частоте повторной биопсии и частоте этих осложнений, частота осложнений биопсии составила около 7 на 10 000 исследований. Несмотря на то, что эти показатели для одного раунда скрининга достаточно низки, необходимо помнить, что человек за всю жизнь может проходить 20–30 скрининговых исследований, поэтому пожизненный риск возникновения осложнений будет значительно выше, чем разовый риск.

ГИПЕРДИАГНОСТИКА

Гипердиагностика и чрезмерное лечение — это тот вред скрининга, который получает все большее внимание в экспертном сообществе. Вред гипердиагностики зависит не только от масштабов гипердиагностики, но и от затрат на реализацию программы, потенциального вреда скрининга и вероятности лечения самого ЗНО в перспективе. Гипердиагностика является проблемой для скрининга РПЖ, поскольку существует как повышенный уровень гипердиагностики, так и высокий уровень серьезных нарушений качества жизни после проведенного лечения ЗНО (например, недержание мочи, импотенция), связанных со стандартными лечебными методами лучевой и радикальной терапии (простатэктомией). Гипердиагностика также является серьезной проблемой при маммографическом скрининге РМЖ и даже была признана при скрининге рака легких с помощью низкодозовой КТ.

Характеристика показателей гипердиагностики значительно различается, поэтому необходимо соблюдать осторожность при сравнении оценок гипердиагностики из разных источников или по разным ЗНО. Например, «коэффициент гипердиагностики» может быть определен как:

- 1) процент обнаруженных при скрининге ЗНО, которые являются следствием гипердиагностики;
- 2) процент всех ЗНО, которые являются следствием гипердиагностики, в группе, прошедшей

скрининг, или в группе, приглашенной на скрининг;

3) процентная доля гипердиагностированных случаев ЗНО среди всего населения, лишь часть которого фактически проходит скрининг.

Возможно, наиболее простым методом оценки частоты гипердиагностики является рандомизированное исследование населения, участвующего в скрининговой программе, по сравнению с группой, не проходящей скрининг ЗНО. Превышенное количество впервые выявленных случаев ЗНО в группе, проходящей скрининг ЗНО (по сравнению с контрольной группой), после достаточно длительного периода наблюдения без дальнейшей реализации скрининговой программы, будет снижаться и позволит контрольной группе «догнать» скрининговую группу в количестве впервые выявленных случаев ЗНО. Данный показатель и будет характеризовать уровень гипердиагностики в группе скрининга. В ERSPC заболеваемость РПЖ была на 63% выше в группе скрининга, чем в контрольной группе. Предполагая отсутствие дальнейшего увеличения количества выявленных случаев РПЖ в контрольной группе, можно сделать вывод, что около 50% выявленных скринингом случаев РПЖ в ERSPC являются гипердиагностированными [9]. Мета-анализ результатов реализации скрининга РМЖ установил диапазон оценочных показателей гипердиагностики инвазивного РМЖ, связанного с маммографией, в пределах от 1% до 54% [26].

Метод косвенной оценки гипердиагностики заключается в изучении изменения показателей заболеваемости после внедрения скрининга, при условии, что не наблюдалось изменений каких-либо известных основных факторов риска появления ЗНО. Годовая заболеваемость РПЖ в США колебалась от 105 до 115 (на 100 000 мужчин) в период с 1980 по 1985 год, до начала программы скрининга РПЖ [16]. В 1995–2005 гг., средний уровень заболеваемости РПЖ составлял 173, что почти на 60% больше.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРИЦЕЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

Даже если эффективность метода скрининга ЗНО была показана в РКИ или с другими убедительными доказательствами в отношении снижения

смертности от интересующего ЗНО, если польза от скрининга явно перевешивает медицинский вред, все еще остается актуальным вопрос о затратах на реализацию скрининговой программы. Анализ экономической эффективности (CEA) — это подход к оценке пользы и вреда медицинской деятельности, который также принимает во внимание вопросы использования ресурсов и/или их стоимости.

В CEA часто используют показатель затрат на год жизни с поправкой на качество и продолжительность жизни (QALY). В контексте скрининга ЗНО вред от скрининга способствует снижению QALY. Например, при скрининге РПЖ побочные эффекты лечения снижают QALY в тех случаях, которые, по оценкам, были гипердиагностированы. Следует обратить внимание, что если бы случай не был гипердиагностирован, то предположительные побочные эффекты лечения и снижение QALY имели бы место даже без скрининга, поэтому такие побочные эффекты не повлияли бы на CEA. Затраты на скрининг включают стоимость самого скринингового теста, последующее диагностическое наблюдение и лечение (включая лечение осложнений), а также расходы на случаи чрезмерного лечения.

Стандартный показатель для медицинских вмешательств, которые являются экономически эффективными, составляет 100 000 долларов США в перерасчете на QALY. Несколько исследований скрининга КРР показали, что ежегодный FIT и колоноскопия могут снизить затраты на здравоохранение при одновременном увеличении QALY (т.е. их стоимость в расчете на QALY на самом деле отрицательная) [27]. Это связано с тем, что скрининг КРР может снизить заболеваемость КРР, который является распространенным видом ЗНО, а стоимость лечения КРР может быть очень высокой. Для других скрининговых программ, при которых не происходит снижение заболеваемости, оценочная стоимость QALY всегда была положительной, а это означает, что внедрение этих методов в систему здравоохранения не снижает затраты на само здравоохранение. Хотя некоторые затраты, связанные с лечением ЗНО на поздних стадиях, могут быть снижены, этот эффект нивелируется стоимостью скрининга и последующего диагностического наблюдения.

Оценка воздействия на качество жизни для описания QALY также по своей сути субъективна и изменчива. Исследование с использованием пяти моделей естественного течения РМЖ с затратами и некоторыми другими факторами, стандартизированными для моделей, показало, что средняя стоимость (диапазон) QALY для двухгодичного скрининга с цифровой маммографией для женщин 50–74 лет составляет 36 000 долларов США (23 000–72 000 долларов США) [28].

ЦЕЛЕВОЙ СКРИНИНГ

Основной принцип скрининга ЗНО заключается в том, что чистая польза скрининга обычно увеличивается по мере увеличения уровня заболеваемости представляющим для нас интерес ЗНО в обследуемой популяции. Только пациенты с обнаруженным в рамках скрининговой программы ЗНО могут получить пользу от скрининга, тогда как вред от скрининга и последующего диагностического наблюдения распространяется на всех лиц, прошедших скрининговые исследования. Аналогичным образом, относительная рентабельность скрининга также увеличивается с ростом заболеваемости.

Таким образом, стратегия максимизации чистой выгоды от скрининга, а также его рентабельности, заключается в том, чтобы нацелить скрининг на идентифицируемую подгруппу населения с риском развития интересующего ЗНО выше среднего. Это иногда называют стратификацией риска или целенаправленным скринингом.

Для большинства программ скрининга ЗНО в США основными критериями того, кому рекомендуется проходить скрининг, являются возраст и пол. Требование к минимальному возрасту используется, потому что заболеваемость ЗНО обычно увеличивается с возрастом, а скрининг в условиях, когда заболеваемость интересующим ЗНО слишком низка, может привести к неблагоприятному соотношению польза/вред и затраты/эффективность. Некоторые рекомендации по скринингу также включают семейный анамнез. Например, для скрининга КРР более раннее начало и более частая колоноскопия рекомендуются тем лицам, у чьих родственников был диагностирован

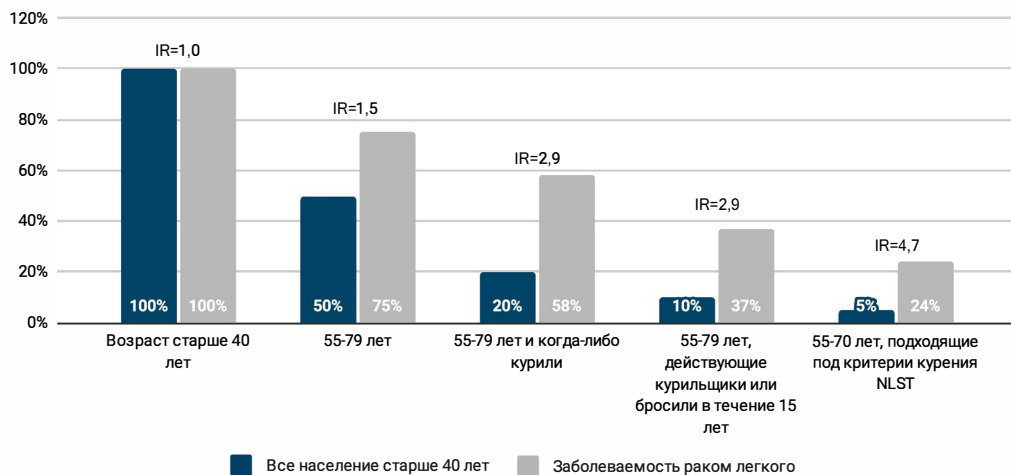


Рисунок 2. Целевой скрининг с учетом стратификации рисков для скрининга рака легких с помощью низкодозовой КТ

КРР первой стадии в возрасте до 60 лет, или у двух и более родственников первой степени родства был диагностирован КРР первой стадии [29].

Исключением является скрининг рака легких низкодозовой КТ, где в большинстве руководств рекомендуется скрининг только для лиц с высоким риском из-за длительного курения (более 30 пачек/лет) [30, 31].

На рисунке 2 показаны возможности целевого скрининга для повышения его эффективности за счет отбора лиц с более высоким риском. Синие столбцы представляют всю популяцию (старше 40 лет), черные столбцы представляют заболеваемость раком легких. Для сценария скрининга всех лиц старше 40 лет (крайняя левая группа диаграмм) охвачено 100% населения и 100% случаев рака легких (в группе старше 40 лет). С увеличением возраста и/или требований к анамнезу курения, процент охваченных случаев рака легких снижается, но процент населения, прошедшего скрининг, снижается еще значительно. Коэффициент заболеваемости (IR) представляет собой отношение показателей заболеваемости в целевой группе к заболеваемости в популяции. Критерии курения NLST: стаж курения 30 и более лет и текущее курение или отказ от него в течение 15 лет. Хотя скрининг более эффективен в целевой группе, его

охват среди населения в целом будет уменьшаться при формировании целевых групп.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МЕТОДАМ СКРИНИНГА ЗНО

В таблице 2 представлены все рекомендации по методам скрининга ЗНО от профилактических служб США (USPSTF) [32].

Уровни рекомендации:

- 1) А — высокая степень уверенности в существенной пользе;
- 2) В — высокая степень уверенности в умеренной пользе или умеренная уверенность в существенной чистой пользе;
- 3) С — рекомендовано выборочное предложение прохождения исследования или проведение исследования на основе профессионального суждения / предпочтения пациента;
- 4) D — рекомендации по проведению исследования отсутствуют;
- 5) I — недостаточно доказательств эффективности метода исследования, так как невозможно определить соотношение пользы и вреда.

По данным USPSTF существует только два ЗНО, для которых скрининг получил высшую рекомендацию А, при которых он снижает как заболеваемость, так и смертность, — это РШМ и КРР. Еще два ЗНО

Таблица 2

Руководство USPSTF по скринингу ЗНО различных локализаций

ЗНО	Исследование	Лица, подлежащие скринингу	Уровень рекомендации
КРР	FIT, колоноскопия	Мужчины и женщины в возрасте 50-75 лет	A
		Мужчины и женщины в возрасте 75-85 лет	C
		Мужчины и женщины старше 85 лет	D
РМЖ	Маммография	Женщины в возрасте 40-49 лет	C
		Женщины в возрасте 50-74 лет	B
		Женщины в возрасте старше 75 лет	I
РПЖ	Определение уровня ПСА в крови	Мужчины в любом возрасте	D
Рак легкого	Низкодозовая КТ	Мужчины и женщины в возрасте 55-80 лет, длительное курение (более 30 пачек/лет) или бросившие курить в течение 15 лет	B
РШМ	ПАП-тест, ВПЧ-тест	Женщины в возрасте 21-65 лет	A
		Женщины моложе 21 года или старше 65 лет	D
Рак яичника	Определение уровня СА-125 в крови, трансвагинальное УЗИ	Женщины в любом возрасте	D
Рак кожи	Осмотр кожи всего тела	Мужчины и женщины в любом возрасте	I
Злокачественные опухоли полости рта	Осмотр полости рта	Мужчины и женщины в любом возрасте	I
Рак мочевого пузыря	Микроскопия анализа мочи, цитологическое исследование осадка	Мужчины и женщины в любом возрасте	I
Рак поджелудочной железы	УЗИ органов брюшной полости, пальпация живота	Мужчины и женщины в любом возрасте	D
Рак яичка	Самообследование	Подростки и мужчины в любом возрасте	D

получили рекомендацию В для скрининга: РМЖ с маммографией и рак легких с низкодозовой КТ. Рекомендация по скринингу РПЖ на основе определения уровня ПСА в сыворотке крови была изменена на D (с уровня рекомендации C) в 2012 году. Скрининг рака яичников, поджелудочной железы и яичек также получил рекомендацию D.

В Канаде целевая группа по профилактической медицинской помощи выпускает рекомендации

по скринингу рака [33]. Скрининг РШМ с помощью цитологического исследования мазка с окраской по Папаниколау рекомендуется женщинам в возрасте 30–69 лет и 25–29 лет. Маммография рекомендуется каждые 2–3 года женщинам в возрасте 50–74 лет. В отношении КРР с 2001 г. рекомендуется проводить анализ кала на скрытую кровь и колоноскопию.

В Великобритании разработаны и функционируют три Национальные программы онкологии

ческого скрининга взрослого населения. Программы по выявлению РМЖ и РШМ проводятся на протяжении многих лет, но время от времени пересматриваются. Национальная программа по выявлению РШМ предусматривает цитологическое исследование биоматериала из шейки матки всем женщинам в возрасте 25–64 лет. С 2008 года проводится жидкостная цитология, которая пришла на смену традиционному ПаП-тесту. В настоящее время жидкостная цитология рекомендована в качестве «золотого стандарта» диагностики интраэпителиальных неоплазий слизистой цервикального канала и влагалищной части шейки матки. Исследование проводится каждые 3 года женщинам в возрасте 25–49 лет и каждые 5 лет женщинам в возрасте 50–64 лет. В настоящее время в Великобритании идет дискуссия о переходе на определение высокоонкогенных вариантов ВПЧ в качестве основного метода скрининга РШМ. Согласно Национальной программе по выявлению РМЖ всем женщинам в возрасте 50–70 лет выполняется маммография с интервалом каждые 3 года. Эффективность маммографического скрининга подтверждается данными об увеличении 5-летней выживаемости женщин с РМЖ, диагностированных при скрининге.

Относительно недавно в Великобритании была одобрена Национальная программа скрининга КРР среди населения в возрасте 60–74 лет с использованием высокочувствительного анализа кала на скрытую кровь раз в 2 года. При получении положительного результата назначается колоноскопия. Второй вариант скрининга включает однократное проведение ректороманоскопии лицам старше 55 лет.

В Австралии отсутствует «универсальный скрининг». Вместо этого имеют место широкое информирование населения о факторах риска и о том, какие медицинские осмотры в каком возрасте и как часто проводятся бесплатно в рамках покрытия расходов системой Medicare либо специальными государственными программами. Кроме профилактических медицинских осмотров, осуществляемых врачами общей практики, в Австралии существуют Национальные программы скрининга на определенные заболевания для лиц, входящих в группы риска их развития. Скрининг РМЖ преду-

сматривает бесплатное выполнение маммографии 1 раз в 2 года для женщин в возрасте старше 40 лет (при обращении) и активное приглашение на маммографию женщин в возрасте 50–69 лет. Скрининг РШМ проводится в Австралии с использованием мазка по Папаниколау (1 раз в 2 года) среди женщин в возрасте 20–69 лет. С 2015 года скрининг КРР предусматривает бесплатный для пациента анализ кала на скрытую кровь (1 раз в 2 года) среди мужчин и женщин в возрасте 50–74 лет; до этого скрининг ограничивался возрастом 50–65 лет.

В Японии — стране с самой высокой в мире заболеваемостью раком желудка (114,7 на 100 тыс. населения) с 1963 года существует государственная программа скрининга рака желудка. Это дало возможность добиться впечатляющих результатов: 50%-й 5-летней выживаемости пациентов за счет раннего выявления и успешного лечения рака желудка. В 1983 году метод фотофлюорографии с двойным контрастированием был внедрен в Национальную систему здравоохранения Японии. Популяция, включенная в программу, состояла из лиц старше 40 лет. В 1999 году проведен мета-анализ исследований, который подтвердил снижение смертности от рака желудка на 49% в группе скрининга, чувствительность колебалась в пределах 60–80%, специфичность 80–90%. В выполненном мета-анализе 5-летний показатель выживаемости у пациентов, выявленных в результате скрининга, составил 74–80%, а у выявленных в результате обращаемости — 45–56%, что свидетельствует об эффективности скрининга в обнаружении ранних форм рака желудка.

Согласно результатам японской группы по изучению скрининга рака желудка, фотофлюорография остается единственным рекомендуемым методом популяционного скрининга рака желудка. Несмотря на столь впечатляющие результаты, в Европе и США массовый скрининг рака желудка не проводится по причине низкой заболеваемости и высокой стоимости [34].

В Российской Федерации отсутствует национальная программа онкологического скрининга. Раннее выявление ЗНО осуществляется в рамках стартовавшей в 2013 г. диспансеризации определенных групп взрослого населения. В программу диспансе-

ризации включены цитологический скрининг РШМ, маммографический скрининг РМЖ, скрининг КРР с использованием теста на скрытую кровь в кале (не исключена возможность применения гваяковой пробы) и ПСА-скрининг РПЖ. С 2015 года внесены изменения в порядок диспансеризации определенных групп взрослого населения, касающиеся ограничения возраста обследуемых при проведении исследования кала на скрытую кровь (48–75 лет), осмотра врача акушера-гинеколога с забором мазка с шейки матки (21–69 лет), маммографии в двух проекциях (39–72 года). Расширена топография УЗИ: одновременно с сонографией органов брюшной полости проводится исследование органов малого таза (для женщин УЗИ поджелудочной железы, почек, матки и яичников; для мужчин УЗИ поджелудочной железы, почек и предстательной железы). ПСА-тест выполняется на втором этапе по назначению хирурга или уролога мужчинам с подозрением на онкологическое заболевание предстательной железы по результатам опроса, осмотра, пальцевого исследования или УЗИ органа.

В Российской Федерации предусмотрено в рамках диспансеризации и других видов медицинских осмотров (таких как предварительные, периодические и профилактические) исследование на ЗНО. Вместе с тем общее (1 раз в 3 года) обследование состояния здоровья в ходе диспансеризации либо ежегодное обследование при периодических медицинских осмотрах позволяет провести исследования и консультации, а также, если это необходимо, и дополнительно вне рамок диспансеризации, что помогает предотвратить развитие злокачественной опухоли или диагностировать заболевание на ранней стадии [35].

В Республике Беларусь в целях выполнения мероприятий Государственной Программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» и для улучшения ранней диагностики онкологических заболеваний реализуется национальная скрининговая программа. Начиная с 2014 года, организуется скрининг РМЖ у женского населения в возрасте 50–69 лет путем проведения маммографии 1 раз в 2 года. Скрининг РПЖ проводится у мужского населения в возрасте 45–65 лет

(1 раз в 2 года), а также в возрасте 45 лет и старше с неблагоприятным семейным анамнезом в отношении РПЖ и мужчинам 45–55 лет без наследственной предрасположенности к РПЖ. Скрининг КРР проводится у мужчин и женщин в возрасте от 50 до 60 лет включительно посредством выполнения 2 проб анализа кала на скрытую кровь с использованием FIT-теста 1 раз в год. До 2022 года скрининг РШМ проводился женскому населению в возрасте 30–65 лет (ПАП-тест) женщинам в возрасте 30–49 лет — 1 раз в три года, 50–65 лет — 1 раз в пять лет. С 2022 года скрининг РШМ проводится женщинам в возрасте от 30 до 60 лет — путем проведения тестирования на вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного анализа международного опыта организации скрининговых программ для раннего выявления злокачественных новообразований было установлено, что наиболее продолжительно (на протяжении 30 лет) национальная программа скрининга ЗНО реализуется в США, где Федеральное агентство по качеству здравоохранения на систематической основе разрабатывает рекомендации по внедрению профилактических программ в практику первичного звена здравоохранения. Каждая рекомендация, рассматриваемая для включения в ту или иную профилактическую программу, в т.ч. относящуюся к скринингу, оценивается с точки зрения доказательной медицины, и ей присваивается одна из 5 категорий (A, B, C, D, I), отражающих чистый размер пользы (net benefit), т.е. баланс пользы и вреда, а также силу доказательств в поддержку данной рекомендации.

С точки зрения Международного агентства по изучению рака (МАИР) РМЖ — «идеальная» опухоль для проведения популяционного скрининга. Это самая частая опухоль у женщин, особенно в группе старше 50 лет. Постоянно и тщательно анализируя различные методы массового профилактического обследования женщин, МАИР и отдел рака ВОЗ рекомендуют только один тест, доказавший эффективность в 7 проспективных исследованиях, — маммографию (пленочную или предпочтительнее цифровую) у всех женщин, вхо-

дящих в «таргетную» когорту 50–69 лет (не рекомендуется скрининг у женщин моложе 50 и старше 70 лет). Рекомендации USPSTF 2016 года в целом соответствуют таковым МАИР и ВОЗ: всем женщинам в возрасте 50–74 лет следует выполнять маммографию каждые 2 года (категория В). В Канаде маммография рекомендуется каждые 2–3 года женщинам в возрасте 50–74 лет, в Великобритании женщинам в возрасте 50–70 лет выполняется маммография с интервалом каждые 3 года, в Австралии скринингу РМЖ подлежат женщины в возрасте 50–69 лет (маммография 1 раз в 2 года), в Российской Федерации маммографию проходят женщины в возрасте 39–72 года (начиная с 2012 года и до 2021 года кратность исследования составляла 1 раз в 2 года, с 2021 года, что совпало с изменением существующей нормативно-правовой базы, исследование рекомендуется проводить ежегодно), а в Беларуси в возрасте 50–69 лет (1 раз в 2 года).

Согласно рекомендациям USPSTF (категория А), всем женщинам в возрасте 21–65 лет должно проводиться цитологическое исследование соскобов шейки матки и цервикального канала (ПАП-тест). Для женщин 30–65 лет, которые хотят увеличить скрининговый интервал, цитологию комбинируют с определением вируса папилломы человека каждые 5 лет. Запуск скрининговых программ в популяциях, где скрининг ранее не проводился, снизил частоту РШМ на 60–90% в течение 3 лет после начала осуществления программы. В Канаде скрининг РШМ (ПАП-тест) рекомендуется женщинам в возрасте 30–69 лет и 25–29 лет, в Великобритании цитологическое исследование проводится каждые 3 года женщинам в возрасте 25–49 лет и каждые 5 лет женщинам в возрасте 50–64 лет, в Австралии — 1 раз в 2 года для женщин в возрасте 20–69 лет, в Российской Федерации ежегодное обследование в возрасте 21–69 лет (цитологическое и вирусологическое исследование), в Беларуси — в возрасте от 30 до 60 лет (ВПЧ-тестирование).

Относительно рака легких в США проводится ежегодный скрининг с помощью низкодозовой КТ легких у лиц 55–79 лет, которые являются курильщиками и имеют анамнез курения 30 пачка/лет или бросили курить менее 15 лет назад. Скри-

нинг не проводится, если пациент бросил курить больше 15 лет назад или возникли медицинские проблемы, которые могут существенно ограничить продолжительность жизни (категория В).

Результаты мета-анализа свидетельствуют о снижении смертности от КРП на 15% при проведении высокочувствительного анализа кала на скрытую кровь 1 раз в 2 года. При использовании в качестве методики скрининга обычного анализа кала на скрытую кровь смертность от КРП также снижается. Скрининг КРП в США и Канаде рекомендуют проводить всем взрослым 50–75 лет (категория А). В Великобритании организована Национальная программа скрининга КРП (1 раз в 2 года) среди населения в возрасте 60–74 лет, в Австралии в группе 50–74 лет, в Российской Федерации исследование кала на скрытую кровь проходят лица в возрасте 48–75 лет ежегодно, в Беларуси — в возрасте 50–60 лет (1 раз в год методом FIT).

С 2012 года USPSTF не рекомендует проводить скрининг для выявления РПЖ с использованием ПСА (категория D). Однако в Республике Беларусь для мужчин в возрасте 45–65 лет прохождение скрининга РПЖ (определение уровня ПСА) 1 раз в 2 года является обязательным, в Российской Федерации ПСА-тест выполняется на втором этапе по назначению хирурга или уролога мужчинам с подозрением на онкологическое заболевание предстательной железы по результатам опроса, осмотра, пальцевого исследования или УЗИ органа.

Таким образом, несмотря на широкое распространение онкологического скрининга в разных странах, продолжают высказываться сомнения в его целесообразности, используемых методах или периодичности обследований. В ряде исследований получены данные о том, что программы скрининга онкологических заболеваний действительно приводят к снижению смертности от онкологических заболеваний, но при этом не снижают общую смертность. Американское общество клинической онкологии продолжает поддерживать онкологический скрининг как эффективный инструмент снижения смертности от ЗНО, однако признает, что не все лица, прошедшие скрининг, получают от него пользу, не все лица с установленным диагнозом ЗНО будут вылечены, и прохожде-

ние скрининга сегодня не является гарантией защиты от онкологических заболеваний в будущем.

Важно отметить, что подходы к проведению скрининга ЗНО динамично пересматриваются по мере появления новых научно-обоснованных данных, интерпретация ведущими группами экспертов даже в пределах одной страны может несколько различаться.

Тем не менее, изучение международных подходов и стандартов в организации скрининга ЗНО может помочь в формировании и унификации скрининговых программ по раннему выявлению ЗНО на территории Республики Беларусь, Российской Федерации, стран СНГ. Изучение существующих сегодня подходов в организации скрининга ЗНО в Беларуси, анализ динамики заболеваемости

и смертности, количества участников скрининговых программ и определение барьеров в организации скрининга ЗНО — перспективные задачи, стоящие перед исследователями, которые лишь предстоит решить в будущем.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям *ICMJE* (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Habbema D, De Kok IM, Brown ML. *Cervical cancer screening in the United States and the Netherlands: a tale of two countries*. Milbank Q. **2012**;90(1):5-37. DOI: 10.1111/j.1468-0009.2011.00652.x.
2. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, et al. *Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer*. N Engl J Med. **2013**;368(21):1980-1991. DOI: 10.1056/NEJMoa1209120.
3. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. *Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening*. N Engl J Med. **2005**;353(17):1773-1783. DOI: 10.1056/NEJMoa052911.
4. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. *Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial*. JAMA. **2011**;305(22):2295-2303. DOI: 10.1001/jama.2011.766.
5. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. *Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med. **2008**;149(9):638-658. DOI: 10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00245.
6. Croswell JM, Ransohoff DF, Kramer BS. *Principles of cancer screening: lessons from history and study design issues*. Semin Oncol. **2010**;37(3):202-215. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2010.05.006.
7. US Preventive Services Task Force. *Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. Ann Intern Med. **2009**;151(10):716-236. DOI: 10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00008.
8. Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, Kramer BS. *The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology*. Cancer. **2013**;119(22):3976-3983. DOI: 10.1002/cncr.28326.
9. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. *Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up*. Lancet. **2014**;384(9959):2027-2035. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0.
10. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. *Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up*. J Natl Cancer Inst. **2012**;104(2):125-132. DOI: 10.1093/jnci/djr500.

11. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. *Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy*. N Engl J Med. **2012**;366(25):2345-2357. DOI: 10.1056/NEJMoa1114635.
12. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. *Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial*. Lancet. **2010**;375(9726):1624-1633. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60551-X.
13. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. *Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE*. J Natl Cancer Inst. **2011**;103(17):1310-1322. DOI: 10.1093/jnci/djr284.
14. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, et al. *Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial*. JAMA. **2014**;312(6):606-615. DOI: 10.1001/jama.2014.8266.
15. Rembold CM. *Number needed to screen: development of a statistic for disease screening*. BMJ. **1998**;317(7154):307-312. DOI: 10.1136/bmj.317.7154.307.
16. SEER – National Cancer Institute. SEER Statistical Summaries. www.seer.cancer.gov.
17. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. *Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer*. N Engl J Med. **2005**;353(17):1784-1792. DOI: 10.1056/NEJMoa050518.
18. Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, et al. *Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part III: Quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality*. J Natl Cancer Inst. **1999**;91(12):1033-1039. DOI: 10.1093/jnci/91.12.1033.
19. de Gelder R, Draisma G, Heijnsdijk EA, de Koning HJ. *Population-based mammography screening below age 50: balancing radiation-induced vs prevented breast cancer deaths*. Br J Cancer. **2011**;104(7):1214-1220. DOI: 10.1038/bjc.2011.67.
20. Brenner DJ. *Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer*. Radiology. **2004**;231(2):440-445. DOI: 10.1148/radiol.2312030880.
21. Bielawska B, Day AG, Lieberman DA, Hookey LC. *Risk factors for early colonoscopic perforation include non-gastroenterologist endoscopists: a multivariable analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol. **2014**;12(1):85-92. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.030.
22. Rutter CM, Johnson E, Miglioretti DL, et al. *Adverse events after screening and follow-up colonoscopy*. Cancer Causes Control. **2012**;23(2):289-296. DOI: 10.1007/s10552-011-9878-5.
23. Byrne MM, Weissfeld J, Roberts MS. *Anxiety, fear of cancer, and perceived risk of cancer following lung cancer screening*. Med Decis Making. **2008**;28(6):917-925. DOI: 10.1177/0272989X08322013.
24. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. N Engl J Med. **2011**;365(5):395-409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873.
25. Pinsky PF, Parnes HL, Andriole G. *Mortality and complications after prostate biopsy in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) trial*. BJU Int. **2014**;113(2):254-259. DOI: 10.1111/bju.12368.
26. Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, et al. *Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdetected with mammography screening: a systematic review*. Lancet Oncol. **2007**;8(12):1129-1138. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70380-7.
27. Sharaf RN, Ladabaum U. *Comparative effectiveness and cost-effectiveness of screening colonoscopy vs. sigmoidoscopy and alternative strategies*. Am J Gastroenterol. **2013**;108(1):120-132. DOI: 10.1038/ajg.2012.380.
28. Stout NK, Lee SJ, Schechter CB, et al. *Benefits, harms, and costs for breast cancer screening after US implementation of digital mammography*. J Natl Cancer Inst. **2014**;106(6):dju092. DOI: 10.1093/jnci/dju092.
29. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. *American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009*. Am J Gastroenterol. **2009**;104(3):739-750. DOI: 10.1038/ajg.2009.104.

30. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. Ann Intern Med. **2014**;160(5):330-338. DOI: 10.7326/M13-2771.
31. Pinsky PF, Berg CD. *Applying the National Lung Screening Trial eligibility criteria to the US population: what percent of the population and of incident lung cancers would be covered?* J Med Screen. **2012**;19(3):154-156. DOI: 10.1258/jms.2012.012010.
32. United States Preventive Services Task Force. Recommendations for primary care practice. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org>.
33. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Canadian Task Force on Preventive Health Care guidelines. <http://canadiantaskforce.ca/ctfphc-guidelines>.
34. Погосова Н.В., Юфреева Ю.М., Самородская И.В., Бойцов С.А. *Профилактический скрининг: все за и против* // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. **2016**. Т. 15, № 3. С. 4-13. [Pogosova NV, Yufereva YM, Samorodskaya IV, Boitsov SA. *Preventional screening: all pros and contras*. Cardiovascular Therapy and Prevention. **2016**;15(3):4-13. (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-3-4-13. EDN: WCGZZZ.
35. Карпин А.Д., Александрова Л.М., Старинский В.В., Мамонтов А.С. *Технологии диагностики и скрининга в раннем выявлении злокачественных новообразований* // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. **2018**. Т. 7, № 1. С. 34-40. [Kaprin AD, Aleksandrova LM, Starinsky VV, Mamontov AS. *Technologies for early diagnosis and screening in the early detection of malignant neoplasms*. P.A. Herzen Journal of Oncology. **2018**;7(1):34-40. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/onkolog20187134-40. EDN: YRTOJU.

АВТОРЫ [AUTHORS]

✉ Волчек Владислав Станиславович, аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКП Гомельского государственного медицинского университета; ORCID: 0000-0001-6027-0078; email: volvst@yandex.ru.

✉ Volchek Vladislav Stanislavovich, Postgraduate at the Department of Public Health and Public Health, Gomel State Medical University; ORCID: 0000-0001-6027-0078; e-mail: volvst@yandex.ru.

Похожай Владимир Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры онкологии Гомельского государственного медицинского университета; ORCID: 0000-0001-6866-547X.

Pochozhay Vladimir Vladimirovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Oncology, Gomel State Medical University; ORCID: 0000-0001-6866-547X.

Поступила в редакцию: 25.12.2022

Принята к печати: 26.02.2023

Опубликована: 28.02.2023

Обзорная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_24-42
EDN: HUHBRF**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ.
МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ****Д. С. Суханов ¹, Е. В. Тимофеев ¹, Ю. С. Алексеева ², Д. Ю. Азовцев ³**¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия³ Городская поликлиника № 28, Санкт-Петербург, Россия Суханов Дмитрий Сергеевич — dmitriysukhanovl@mail.ru

В обзорной статье представлены современные аспекты лекарственных поражений печени (ЛПП) у больных туберкулезом, получающих этиотропную терапию. Описаны основные механизмы ЛПП — токсический и по типу идиосинкразии, представлены их патогенетические, биохимические и эпидемиологические различия. ЛПП могут протекать в виде разных клинико-морфологических форм поражения печени — с формированием стеатоза и стеатогепатита, острого и хронического гепатита, митохондриальной цитопатии, с холестазом, склерозирующим холангитом, сосудистым поражением и др. Основным методом диагностики ЛПП является вираж печеночных ферментов — трансаминаз и щелочной фосфатазы, по степени повышения и соотношения которых выделяют два основных типа поражения — гепатоцеллюлярное и холестатическое, а также смешанный вариант. Приведена балльная оценка поражения печени у больного, получающего химиотерапию, к категории лекарственных поражений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные поражения печени, лекарственный гепатит, токсический гепатит, туберкулез, критерии диагностики, трансаминазы, этиотропная терапия, ферменты печени, диагностика

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Суханов Д.С., Тимофеев Е.В., Алексеева Ю.С., Азовцев Д.Ю. Лекарственные поражения печени при туберкулезе. Механизмы развития и методы диагностики // Juvenis scientia. 2023. Том 9. № 1. С. 24-42. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_24-42. EDN: HUHBRF.



Review article

DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_24-42
EDN: HUHBRF**DRUG-INDUCED LIVER INJURY IN TUBERCULOSIS: MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND DIAGNOSTIC METHODS****D. S. Sukhanov** ¹, **E. V. Timofeev** ¹, **Yu. S. Alekseeva** ², **D. Yu. Azovtsev** ³¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia² St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia³ City polyclinic No. 28, Saint Petersburg, Russia Sukhanov Dmitry — dmitriysukhanovl@mail.ru

The review article discusses modern aspects of drug-induced liver injury (DILI) in patients with tuberculosis who are receiving etiotropic therapy. The main mechanisms of DILI, including toxic and idiosyncratic types, are described, as well as their pathogenetic, biochemical, and epidemiological differences. DILI can manifest as various clinicomorphological forms of liver damage, such as steatosis and steatohepatitis, acute and chronic hepatitis, mitochondrial cytopathy, cholestasis, sclerosing cholangitis, vascular injury, and others. The main diagnostic method for DILI is the detection of liver enzymes — transaminases and alkaline phosphatase — based on the degree of elevation and their ratio, which identify two main types of liver injury — hepatocellular and cholestatic — as well as a mixed variant. The article provides a scoring assessment of liver damage in a patient receiving chemotherapy to classify it as drug-induced liver injury.

KEYWORDS: drug-induced liver injury, drug hepatitis, toxic hepatitis, tuberculosis, diagnostic criteria, transaminases, etiotropic therapy, liver enzymes, diagnosis

FOR CITATION: Sukhanov DS, Timofeev EV, Alekseeva YS, Azovtsev DY. Drug-Induced Liver Injury in Tuberculosis: Mechanisms of Development and Diagnostic Methods. *Juvenis scientia*. 2023;9(1):24-42. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_24-42.



Современные принципы лечения туберкулезного процесса предполагают непрерывный и контролируемый курс химиотерапии, длительностью не менее 20 месяцев при наличии множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению туберкулеза у взрослых от 2021 года [1].

Противотуберкулезные препараты входят в число наиболее гепатотоксичных, наряду с цитостатиками, нестероидными противовоспалительными, антибактериальными, антиретровирусными, антифунгальными, антигипертензивными, психотропными лекарственными средствами, а также фитопрепаратами [2–16].

Наиболее выраженной гепатотоксичностью обладают противотуберкулезные средства — ансамицины (рифамицины), изониазид и его производные, ПАСК (натрия аминосалицилат), пиазидин [17–22] — чаще ее проявления развиваются в течение первого месяца специфической терапии [23–26], а при назначении только препаратов резервного ряда — через 3 месяца с момента начала лечения туберкулезного процесса [27].

Лекарственные поражения печени (ЛПП) связаны с различными клинко-морфологическими и функциональными проявлениями, вызванными лекарственными средствами, вводимыми в организм не только в терапевтических дозах, предусмотренными для каждого медикамента путями, но и при неправильном способе дозирования используемых лекарственных препаратов [17, 28, 29].

Механизм неблагоприятного действия лекарственных средств на печень сложный и изучен не до конца (рисунок 1). Гепатотоксическое действие противотуберкулезных препаратов реализуется путем прямого токсического действия (побочные реакции типа А) или по механизму идиосинкразии (реакции типа В) [30–33]. С концептуальной точки зрения выделяют 2 группы поражений: токсические и идиосинкразические (более частый вариант), которые, в свою очередь, подразделяют на иммуноаллергические и метаболические [28, 30, 34–37]. Прямое токсическое действие характерно для облигатных гепатотоксинов — четыреххлористого углерода, препаратов фосфора, циклоspo-

рина, высоких доз тетрациклинов и других. Поражения, вызываемые этими веществами, являются дозозависимыми, часто встречающимися, воспроизводимыми в опытах на животных, их, как правило, можно прогнозировать. Идиосинкразическое ЛПП возникает в крайне редких случаях, обычно от 1 на 2000 до 1 на 100 000 применений [30]. Существует мнение, что идиосинкразические ЛПП, возникающие при применении противотуберкулезных препаратов в терапевтических дозах, развиваются у «восприимчивых» пациентов при наличии факторов риска [38]. При этом типе поражения гепатотоксический эффект либо вообще не зависит от используемой дозы препарата, либо лишь частично, не воспроизводится в опытах на животных, и предусмотреть развитие неблагоприятной реакции практически невозможно [30].

Поражение печени у больных туберкулезом, индуцированное воздействием этиотропных препаратов, занимает в общей структуре патологии печени и структуре неблагоприятных реакций химиотерапии туберкулезной инфекции одну из лидирующих позиций [17, 39–42]. Выявление туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, показатель распространенности которого в России на конец 2020 года составил 18,7 на 100 000 населения, требует использования в схемах химиотерапии более агрессивных противотуберкулезных препаратов второй линии, что, в свою очередь, влечет за собой увеличение частоты ЛПП [43–46]. Важным фактором, способствующим развитию осложнений химиотерапии, является многокомпонентность схем применения противотуберкулезных препаратов, необходимость длительного их приема, несмотря на развитие нежелательных реакций, если последнее не является серьезным, а состояние пациента требует продолжения терапии [1].

В зависимости от характера, структуры и состава лекарственных веществ возможны следующие молекулярные механизмы повреждения ткани печени — избыточное образование свободных радикалов, активизация перекисного окисления липидов (ПОЛ), денатурация белков, истощение запасов АТФ, нарушение функции митохондрий, образование гаптенных, связывание с ядерными

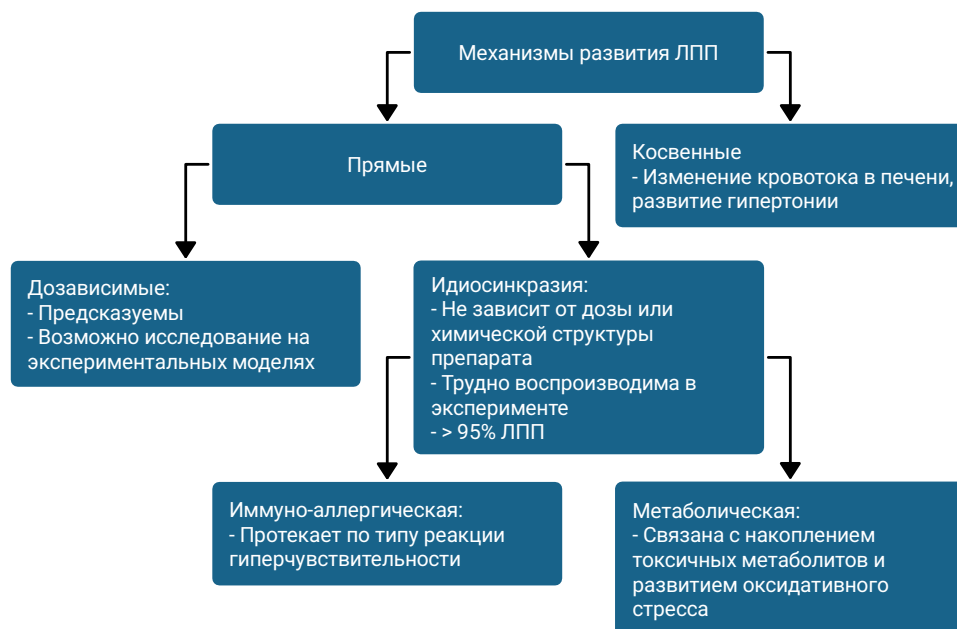


Рисунок 1. Виды лекарственных поражений печени

и цитоплазматическими молекулами, мембранными рецепторами, блокада транспортной РНК и разрушение клеточного цитоскелета [19] (рисунок 2).

Мишенью токсического действия при ЛПП являются гепатоциты (дистрофия, некроз/апоптоз), холангиоциты (холестаз), stellate (клетки Ито) или синусоидальные клетки (эндотелий, жировосодержащие клетки) [47]. Лекарственные препараты повреждают паренхиму, приводя к многообразию клинических вариантов: лекарственный стеатоз и стеатогепатит, острый и хронический лекарственный гепатит, митохондриальные цитопатии, лекарственно-индуцированный фиброз печени, лекарственно-индуцированный холестаз, лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит, фосфолипидоз, поражение сосудов печени, поражение печени по типу реакций гиперчувствительности, некроз гепатоцитов, фульминантный гепатит [48–50].

Частота лекарственных поражений печени при туберкулезной инфекции варьирует от 1 до 86,9%, что объясняется различными подходами к оценке и классификации побочных эффектов лекарственных препаратов, а также особенностями изучае-

мой популяции населения; при этом практически каждый противотуберкулезный препарат потенциально способен вызвать повреждение печени [51–58]. Так, по данным В. А. Еремеевой и соавт. (2019) при мониторингировании всех неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезной терапии у впервые выявленных больных они регистрировались в 74,87% случаев, при этом проявления лекарственной гепатотоксичности отмечались у 36,87% пациентов [59].

В проспективном исследовании Г. В. Климова с соавт. с 2015 по 2017 гг. частота возникновения нежелательных лекарственных реакций у 165 пациентов в возрасте от 6 до 18 лет с впервые выявленным активным туберкулезом органов дыхания составила 40,6%, среди которых преобладали гепатотоксические реакции (68,6%), которые в 45,6% носили латентный характер [60].

По данным двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования REMoxTB, в которое было включено 1928 пациентов (639 пациентов, принимавших комбинацию препаратов изониазид-рифампицин-этамбутол-пиразинамид в течение 8 недель, затем изониа-

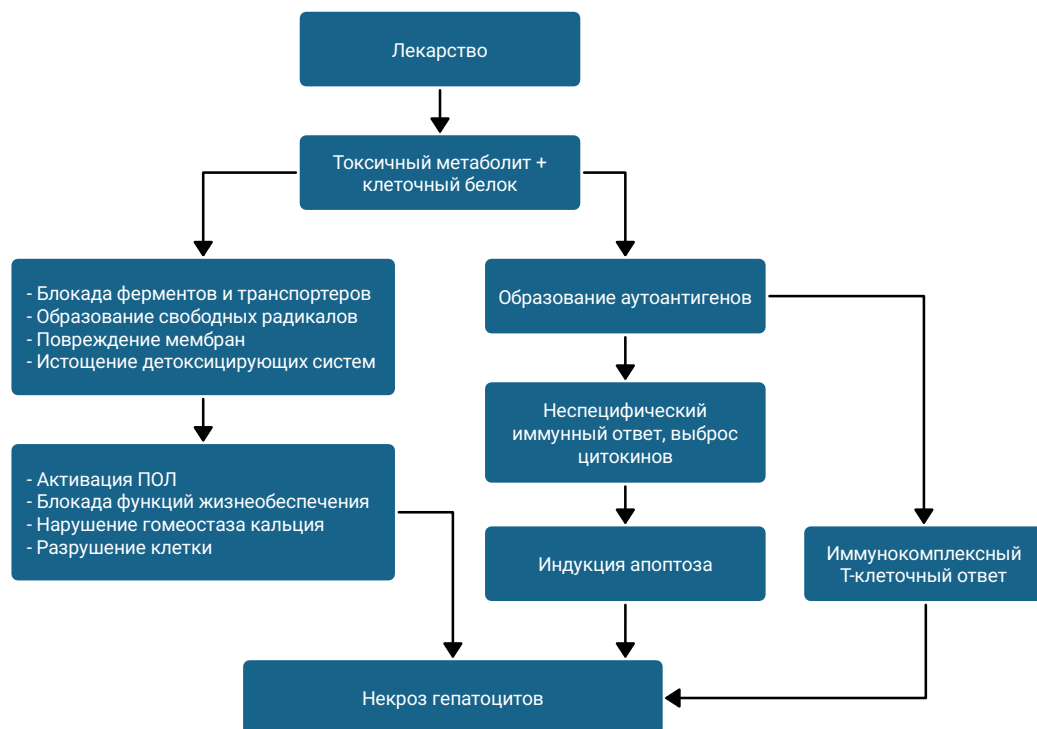


Рисунок 2. Патогенез лекарственных поражений печени

зид-рифампицин — 18 недель; 654 — схема аналогичная, но в течение 17 недель этамбутол заменен на моксифлоксацин, а затем 9 недель плацебо; 635 — изониазид заменяется моксифлоксацином в течение 17 недель, затем 9 недель плацебо), ЛПП были выявлены у 3,0% пациентов в среднем через 28 дней [61].

Ретроспективный анализ историй болезни 326 пациентов, прошедших курс противотуберкулезного лечения в стационаре Западного Непала, показал повышение активности индикаторных печеночных ферментов у 57,14% [62]. В то же время, по данным двухгодичного наблюдения X. Lv et al. (2013) за больными, получавшими химиотерапию согласно стратегии DOTS, неблагоприятные побочные эффекты регистрировались только в 15,1% случаев, среди них дисфункция печени составила 6,3%, т.е. 42% в структуре всех нежелательных лекарственных реакций [63]. В работе C. C. Shu et al. (2013) описаны гепатотоксические осложнения на фоне лечения противотуберкулезными препаратами основного

ряда у 111 (12%) из 926 пациентов медицинского центра Тайваня, при этом 3,5% случаев расценены как проявления тяжелого лекарственного гепатита [64]. Это подтверждают и данные H. Devvarbhavi et al. (2013), выявившие тяжелый острый лекарственный гепатит у четверти пациентов с проявлениями гепатотоксичности, летальность среди этих больных составила 22,7% и ассоциировалась с наличием желтухи, асцита или энцефалопатии [65].

Наличие ряда факторов, зависящих как от фармакологических особенностей лекарственного средства, так и от макроорганизма, повышает риск развития лекарственных поражений печени. Безусловно, значимыми являются доза, продолжительность приема и одновременное назначение нескольких лекарственных препаратов, особенно при пероральном применении [52, 66, 67]. Однако для реализации побочных действий лекарств на печень гораздо большее значение имеют особенности самого организма человека. К таким предрасполагающим факторам относятся: возраст

Таблица 1

**Диагностические критерии поражения печени по шкале CIOMS
(Council for International Organization of Medical Sciences)**

Название	Критерии
Гепатоцеллюлярные поражения	Увеличение АлАТ>2 норм или АлАТ/ЩФ>5
Холестатические поражения	Увеличение ЩФ>2 норм или АлАТ/ЩФ≤2
Смешанные поражения	Увеличение АлАТ и ЩФ, причем 2<АлАТ/ЩФ<5
Острые поражения	Изменения АлАТ и ЩФ в течение <3 мес
Хронические поражения	Изменения АлАТ и ЩФ в течение >3мес
Хроническое заболевание печени	Подтверждается гистологически

(менее 3 и старше 40 лет), пол (чаще страдают женщины, при этом у них отмечается более тяжелое течение), наличие сопутствующих заболеваний печени (в частности, хронических вирусных гепатитов и алкогольной болезни), а также фармакогенетические особенности метаболизма противотуберкулезных препаратов [17, 65, 68]. По утверждению N. Horita et al. (2013), основанному на результатах когортных исследований, к серьезным факторам риска ЛПП у пациентов, получающих противотуберкулезные препараты, следует отнести снижение активности повседневной жизнедеятельности до величины индекса Barthel менее 75 [69]. В то же время I. Warmelink et al. (2011) рассматривают в качестве наиболее важного предрасполагающего фактора ЛПП снижение массы тела на 2 кг и более в течение первых четырех недель противотуберкулезной терапии [70].

В зависимости от степени повышения активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) острые ЛПП подразделяют на гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные (Таблица 1) [30, 68]. Точные данные о распространенности острых поражений печени в популяции отсутствуют, однако в нескольких крупных ретроспективных исследованиях было показано, что в 48–58% случаев наблюдаются гепатоцеллюлярные (цитолитические) повреждения печени, в 20–40% — холестатические поражения, у 12–20% пациентов — смешанный вариант [71–76].

Во многих публикациях анализируется информативность показателей активности аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) у больных с лекарственными

поражениями печени, авторы которых приходят к выводу, что повышение активности этих ферментов часто является первым биохимическим признаком нарушения структурно-функционального состояния печени. С. А. Меркулов и др. (2013) рассматривают определение активности аминотрансфераз в качестве современного метода мониторинга функционального состояния печени больных туберкулезом [77]. Хотя по данным В. Герок и др. (2009) при остром лекарственном гепатите повышение активности ферментов бывает различным — от 2,5 до 10-кратного и более по сравнению с нормой, однако, несмотря на высокую чувствительность, специфичность гипертрансфераземии умеренная [78]. J. Ozer et al. (2008) считают, что более чувствительным и специфическим маркером повреждения печеночных клеток является АлАТ, поскольку этот фермент в наибольшей концентрации обнаруживается в цитозоле гепатоцитов, а АсАТ — в цитозоле и митохондриях гепатоцитов, скелетных мышц, почек, сердца, мозга и поджелудочной железы [79]. Подтверждение тому демонстрирует работа Н. М'Kada et al. (2012), где показано, что углубленное обследование пациентов с активностью АлАТ в 3 и более раза, превышающей верхнюю границу нормы, в 12 раз увеличивает выявление ЛПП [80]. В то же время, по мнению В. Zhang et al. (2011), в диагностике ЛПП, индуцированных изониазидом, более высокую чувствительность имеет метод определения уровня метилированной ДНК по сравнению с активностью АлАТ, не нашедший применения в клинической практике [81].

Согласно рекомендациям Международной рабочей группы экспертов, наличие ЛПП на фоне приема препарата следует обсуждать, если: активность АЛАТ в 2 и более раз превышает верхнюю границу нормы; наблюдается повышение уровня прямого билирубина в 2 и более раз или сочетание повышения активности АсАТ, ЩФ и уровня общего билирубина (один из показателей в 2 и более раз выше верхней границы нормы) [82].

С клинической точки зрения ЛПП подразделяют на острый гепатит, лекарственный холестаз, хронический лекарственный гепатит с возможной трансформацией в цирроз. Клинические проявления ЛПП варьируют от бессимптомного синдрома цитолиза до развития фульминантной печеночной недостаточности [83].

В основе цитолитического гепатита лежат некрозы или стеатоз печени. Под действием лекарственного препарата развивается диффузный некроз, который трудно дифференцировать от диффузного некроза при тяжелых формах вирусных поражений печени. Развитие распространенного массивного некроза печени описано при применении противотуберкулезных средств — изониазида, рифампицина [19, 51].

Холестатические поражения с расширением внутрипеченочных желчных протоков, образованием желчных тромбов, стазом желчи и перистой дегенерацией гепатоцитов могут возникать при лечении рифампицином и аминогликозидами [34, 84].

Хронический лекарственный гепатит диагностируют при сохранении изменений в биохимических печеночных тестах более 6 месяцев, наиболее часто он связан с приемом изониазида [51]. По клинико-биохимическим и гистологическим проявлениям он напоминает аутоиммунный гепатит — скудная клиническая картина в сочетании с гиперглобулинемией, перипортальной и ацинарной локализацией некротических изменений с воспалительной инфильтрацией, появлением специфических печеночных аутоантител, а также развитием гемодинамического блока на уровне центральных вен [85–87].

О цитолитическом поражении гепатоцитов свидетельствует повышение содержания лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови, катализирующей

обратимую реакцию превращения пирувата в лактат в процессе катаболизма глюкозы и глюконеогенеза [88].

Уровни ЩФ и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) наиболее часто и значительно увеличиваются при лекарственном гепатите с холестатическим синдромом [88]. Это связано как с задержкой выведения ферментов в желчь, так и с их повышенным синтезом *de novo*. Хотя активность ГГТП и является в 1,5 раза более чувствительным и органоспецифичным показателем, она может возрастать и при широком спектре внепеченочных заболеваний [89]. Следует учитывать, что изолированное увеличение активности ГГТП наблюдается после алкогольного эксцесса или приема лекарств, индуцирующих систему цитохрома P450 [90].

Международные критерии оценки ЛПП, выработанные на консенсусной конференции, включают:

1. наличие временных интервалов между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции (предположительный — от 5 до 90 дней; совместимый — 90 дней);
2. течение реакции после отмены препарата (очень предположительное — снижение уровня печеночных ферментов на 50% от избыточного выше верхней границы нормы в течение 8 дней; предположительное — снижение уровня печеночных ферментов на 50% в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней — для холестатического поражения);
3. исключение альтернативной причины путем тщательного обследования, включая биопсию печени;
4. положительный ответ на повторное введение препарата (по крайней мере, повышение уровня ферментов в 2 раза выше нормы), когда оно допустимо.

Реакцию расценивают как «связанную с препаратом» в случае, если она удовлетворяет трем первым критериям или двум из первых трех и четвертому критерию.

Для балльной оценки симптомов, говорящих о наличии у пациента ЛПП используется шкала CIOMS/RUCAM — оценка вероятности лекарственного поражения печени. Выделяют два лабораторных паттерна повреждения печени и две разные

подшкалы: для гепатоцеллюлярного типа повреждения, и для холестатического или смешанного типа повреждения. Согласно этим критериям учитывается:

- время начала нежелательной реакции (0–2 балла) и ее длительность (–2–3 балла),
- факторы риска (0–2 балла),
- ответ на повторное назначение лекарственного средства (–2–3 балла),
- исключение несвязанного с лекарством поражения печени (–3–2 балла),
- вероятность связи поражения печени с лекарственным средством (0–2 балла),
- применение других препаратов (0–3 балла).

Диапазон суммы от –8 до 14. Окончательный результат распределяется на пять категорий: I. связь высоковероятна (>8 баллов); II. связь вероятна (6–8); III. связь возможна (3–5); IV. связь маловероятна (1–2); V. связь исключена (0) [39].

План обследования больных туберкулезом перед началом специфической терапии должен включать диагностику исходного состояния печени, верификацию вирусных гепатитов, диагностику сопутствующего алкогольного и метаболически ассоциированного поражения, патологии желчевыводящей системы. При динамическом наблюдении за больными — обязательный контроль уровня трансаминаз и ЩФ, при выявлении ЛПП следует дифференцировать гепатоцеллюлярный или холестатический тип повреждения.

Одним из современных биохимических методов, позволяющих провести дифференциальную диагностику между лекарственными (токсическими) и вирусными поражениями печени, является определение уровня оксида азота (NO). В организме человека его синтез происходит в эндотелиальных клетках из L-аргинина при участии конститутивных индуцибельной (iNOS) NO-синтазы и нитритредуктазы [91]. Возрастание уровня iNOS под действием воспалительных агентов отражает провоспалительный эффект фермента при вазоспазме, в условиях гипоксии нитрит-ион является акцептором электронов дыхательной цепи, обеспечивая взаимосвязь цикла оксида азота и цикла трикарбоновых кислот [92, 93]. В исследовании В. В. Лебедева и др. (2010) показан значительный подъем concentra-

ции NO и моноцитарной iNOS при остром токсическом поражении печени в сравнении с вирусным, что говорит об отсутствии значимых токсических влияний оксида азота при хроническом вирусном гепатите и позволяет использовать эти показатели в дифференциальной диагностике [94]. Диагностическое значение уровня оксида азота при ЛПП, вызванном противотуберкулезными препаратами, показано в работах Е. В. Шевыревой и др. (2012) и Е. I. Saad et al. (2010) [95, 96]. Вместе с тем, установлено не только отсутствие повреждающего действия NO и его метаболитов на печень при гепатотоксическом воздействии, но и положительная роль этого метаболита при заболеваниях печени вследствие влияния на процессы фиброгенеза и релаксации сосудистой стенки микроциркуляторного русла [97–99]. Однако существует ряд исследований, предполагающих особую роль NO в течении вирусных гепатитов. В связи с наличием противоречивых данных в отношении применения результатов лабораторной диагностики NO, рекомендовано дальнейшее углубленное изучение использования данного маркера как предиктора ЛПП [52].

Несмотря на то, что подозрение на ЛПП является показанием к проведению биопсии, патогномичные морфологические изменения, характерные для медикаментозных поражений, отсутствуют [51, 91, 100]. Т. Н. Калачнюк (2011) предложила расчет лабораторного индекса, величина которого имеет прямую, сильную, достоверную связь с индексом гистологической активности по R. G. Knodell и с вероятностью более 95% позволяет судить о степени лекарственных повреждений печени при невозможности выполнения пункционной биопсии [7].

Поражение печени может стабилизироваться или регрессировать при прекращении приема противотуберкулезных препаратов, улучшая ее функциональное состояние, но эволюция гистологических изменений в печени происходит значительно медленнее. Продолжение приема лекарственных препаратов приводит к прогрессированию хронического гепатита с исходом в цирроз печени с развитием печеночной недостаточности [17, 31, 68, 87].

Развитие нежелательных эффектов химиотерапии диктует необходимость отмены одного и бо-

лее противотуберкулезных препаратов, снижает мотивацию больных к лечению и показатели качества жизни из-за плохой переносимости, изменяет фармакокинетику и уменьшает антимикробный потенциал этиотропных препаратов, негативно сказываясь на эффективности химиотерапии по основным показателям — прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада [17, 101–105].

Низкий социальный статус больных туберкулезом определяет высокую частоту сопутствующей патологии печени (различных стадий алкогольной болезни, хронических вирусных гепатитов), что потенцирует возможность развития ее лекарственных поражений. По данным Т. И. Петренко (2008), частота регистрации маркеров HBV и HCV-инфекции у больных туберкулезом органов дыхания составляет 32–48%, в то же время длительное течение специфического процесса также повышает риск инфицирования парентеральными вирусными гепатитами [106]. Алкоголизм и алкогольная болезнь печени относятся к самостоятельным факторам, ассоциированным с повреждением печени при применении противотуберкулезных препаратов, в том числе из-за снижения содержания глутатиона в плазме и печени [17, 65]. Различные клинико-морфологические варианты фоновой алкогольной болезни печени (от стеатоза до цирроза), а также индуцирующее воздействие этанола на активность цитохрома P450, увеличивают риск развития широкой лекарственной устойчивости, требуют увеличения количества принимаемых химиопрепаратов, повышая риск наложения лекарственной гепатотоксичности на сопутствующую патологию печени [107, 108]. По данным И. Е. Байковой с соавт. (2009) присоединение лекарственного поражения печени часто остается нераспознанным и трактуется как декомпенсация сопутствующей патологии печени [109].

Данные о встречаемости неалкогольной жировой болезни печени у больных туберкулезом легких отсутствуют, однако, по прогнозам экспертов, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) в ближайшие 20–30 лет займет лидирующую позицию в мире среди причин цирроза печени. Популяционное 20-летнее

наблюдение, которое стартовало в 1997 году, демонстрирует пятикратное увеличение заболеваемости МАЖБП у молодых людей в возрасте 18–39 лет, что, прежде всего, обусловлено эпидемией ожирения, особенно у детей и подростков, что, вероятнее всего, скажется на увеличении доли подобных пациентов с туберкулезом, нуждающихся в проведении противотуберкулезной химиотерапии.

В настоящее время клинический диагноз ЛПП остается диагнозом исключения и может быть установлен после рекомендации всестороннего анализа «лекарственного» анамнеза у пациента, клинических признаков поражения печени, динамической оценки изменений в биохимических тестах печеночных синдромов, после оценки истинной или идиосинкразической гепатотоксичности данного препарата, если это возможно, а также при исключении других причин поражения печени. Также при необходимости возможно проведение гистологического исследования печеночной ткани [68].

Помимо диагностики уже развившегося ЛПП, значимым является и прогнозирование риска развития ЛПП у пациента на фоне противотуберкулезной терапии. Д. А. Ивановой (2018) определены основные факторы риска лекарственной гепатотоксичности (женский пол, лекарственная аллергия в анамнезе, дефицит питания и отсутствие активного табакокурения) и разработана балльная оценка степени риска (высокий/низкий), что обосновывает стратегию ведения подобных пациентов с превентивным использованием лекарственных средств, обладающих гепатопротекторной активностью [112].

В заключении следует отметить, что сложность и многогранность проблемы лекарственной гепатотоксичности на фоне противотуберкулезной терапии определяется как отсутствием патогномичных симптомов ЛПП, вынужденной полипрагмазией при лечении туберкулеза, не всегда позволяющей определить причинный фактор поражения печени, так и появлением ряда новых противотуберкулезных препаратов с изменением режимов химиотерапии в сторону более агрессивных. Высокая частота ЛПП в структуре побочных

эффектов противотуберкулезной терапии сохраняет актуальность изучения данной проблемы в современной медицине.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям *ICMJE* (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. *Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации*. Российское общество фтизиатров, **2021**. 135 с. [*Tuberculosis in adults: clinical guidelines*. Russian Society of Phthysiology, **2021**. (in Russ.)].
2. Мельдеханов Т.Т., Куттыбаев А.Д., Иманбекова Ж.А., Терликбаева Г.А. *Токсические лекарственные поражения печени* // Вестник КазНМУ. **2019**. № 1. С. 63-66. [Meldexanov TT, Kutytybaev AD, Imanbekova ZA, Terlikbaeva GA. *Toxic drug-induced liver injury*. Vestnik KazNMU. **2019**;(1):63-66. (in Russ.)]. EDN: NDSHWQ.
3. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А. *Клиника и диагностика лекарственных поражений печени: обзор новых рекомендаций* // Лекарственный вестник. **2019**. Т. 13. №. 2. С. 3-9. [Statsenko ME, Turkina SV, Tyshchenko IA. (*Klinika i diagnostika lekarstvennykh porazhenii pecheni: obzor novykh rekomendatsii Clinical manifestations and diagnosis of drug-induced liver injury: review of new recommendations*). Lekarstvennyi vestnik. **2019**;(13(2):3-9. (in Russ.)]. EDN: ZIMNCQ.
4. Демидова О.А., Архипов В.В., Журавлева М.В., и др. *Безопасность лекарственных растительных препаратов: клинко-фармакологические аспекты* // Безопасность и риск фармакотерапии. **2020**. № 4. С. 165-177. [Demidova OA, Arkhipov VV, Zhuravleva MV, et al. *Safety of herbal medicinal products: clinical pharmacological aspects*. Safety and Risk of Pharmacotherapy. **2020**;(4):165-177. (in Russ.)]. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-4-165-177. EDN: XJVGUU.
5. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А. *Проблемы гепатотоксичности при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и методы ее коррекции* // Фарматека. **2010**. № 17(211). С. 82-90. [Kazyulin AN, Velsher LZ, Koroleva IA. *Problems of hepatotoxicity during chemotherapy of oncological diseases and methods of its correction*. Farmateka. **2010**;(17):82-90. (in Russ.)]. EDN: NCCTJJ.
6. Седов В.М. *Ятрогения*. СПб. : Человек, **2010**. С. 129-131. [Sedov VM. *Yatrogeniya*. Saint Petersburg : Chelovek, **2010**. P. 129-131. (in Russ.)].
7. Калачнюк Т.Н. *Оценка тяжести течения и эффективности терапии лекарственных гепатитов*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., **2011**. [Kalachnyuk TN. *Otsenka tyazhesti techeniya i effektivnosti terapii lekarstvennykh gepatitov (Evaluation of the severity of the course and the effectiveness of therapy for drug-induced hepatitis)*: diss... abst... Moscow, **2011**. (in Russ.)]. EDN: QHHBKH.
8. Шевяков М.А., Медведева Т.В. *Лекарственные поражения печени при лечении дерматомикозов* // Проблемы медицинской микологии. **2012**. № 1 (14). С. 9-12. [Shevyakov MA, Medvedeva TV. *Drug-induced liver injury in the treatment of dermatomycosis*. Problems of Medical Mycology. **2012**;(1):9-12. (in Russ.)]. EDN: OWVOGH.
9. Rangnekar AS, Fontana RJ. *An update on drug induced liver injury*. Minerva Gastroenterol Dietol. **2011**;(57(2):213-229.
10. Suk KT, Kim DJ. *Drug-induced liver injury: present and future*. Clin Mol Hepatol. **2012**;(18(3):249-257. DOI: 10.3350/cmh.2012.18.3.249.
11. Xu HM, Chen Y, Xu J, Zhou Q. *Drug-induced liver injury in hospitalized patients with notably elevated alanine aminotransferase*. World J Gastroenterol. **2012**;(18(41):5972-5978. DOI: 10.3748/wjg.v18.i41.5972.

12. Apostolova N, Gomez-Sucerquia LJ, Alegre F, et al. *ER stress in human hepatic cells treated with Efavirenz: mitochondria again*. J Hepatol. **2013**;59(4):780-789. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.005.
13. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. *Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland*. Gastroenterology. **2013**;144(7):1419-e20. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
14. Douros A, Kauffmann W, Bronder E, et al. *Ramipril-induced liver injury: case report and review of the literature*. Am J Hypertens. **2013**;26(9):1070-1075. DOI: 10.1093/ajh/hpt090.
15. Enriquez-Cortina C, Almonte-Becerril M, Clavijo-Cornejo D, et al. *Hepatocyte growth factor protects against isoniazid/rifampicin-induced oxidative liver damage*. Toxicol Sci. **2013**;135(1):26-36. DOI: 10.1093/toxsci/kft134.
16. Metushi IG, Sanders C, Acute Liver Study Group, et al. *Detection of anti-isoniazid and anti-cytochrome P450 antibodies in patients with isoniazid-induced liver failure*. Hepatology. **2014**;59(3):1084-1093. DOI: 10.1002/hep.26564.
17. Долгушина А.И., Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., и др. *Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов* // ЭИКиГ. **2018**. № 8(156). С. 116-124. [Dolgushina AI, Volchegorsky IA, Novoselov PN, et al. *Hepatotoxicity of antituberculosis drugs*. EIKG. **2018**;(8):116-124. (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-116-124. EDN: XCANGC.
18. Инсанов А.Б. *Туберкулез: руководство для врачей и студентов*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, **2007**. С. 529–591. [Insanov AB. *Tuberculosis: Guide for doctors and students*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; **2007**. p. 529-591. (in Russ.)].
19. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., Ситкин С.И. *Заболевания печени и желчевыводящих путей*. СПб. : СпецЛит, **2011**. С. 31-130, 241-251. [Radchenko VG, Shabrov AV, Zinovyeva EN, Sitkin SI. *Zabolevaniya pecheni i zhelchevyvodyashchikh putei (Liver and biliary tract diseases)*. Saint Petersburg: SpecLit; **2011**. p. 31-130, 241-251. (in Russ.)].
20. Shaaf HS, Zumla AI. *Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference* (1th ed.). India : Elsevier, **2009**. P. 608-660, 958-981.
21. Arbex MA, Varella Mde C, Siqueira HR, Mello FA. *Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs*. J Bras Pneumol. **2010**;36(5):626-640. DOI: 10.1590/s1806-37132010000500016.
22. Arbex MA, Varella Mde C, Siqueira HR, Mello FA. *Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second line drugs*. J Bras Pneumol. **2010**;36(5):641-656. DOI: 10.1590/s1806-37132010000500017.
23. Мишин В.Ю. *Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя*. М. : ГЭОТАР-Медиа, **2009**. С. 77-146. [Mishin VY. *Tuberkulez legkikh s lekarstvennoi ustoichivost'yu vozbuditelya (Drug-resistant pulmonary tuberculosis)*. Moscow: GEOTAR-Media; **2009**. p. 77-146. (in Russ.)]. EDN: QLUDUJ.
24. Карпина Н.Л. *Лекарственные поражения печени и их коррекция у больных туберкулезом легких* // Научные труды к 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора М.М. Авербаха; под ред. В.И. Литвинова. М. : МНПЦБТ, **2010**. С. 311-315. [Karpina NL. *Drug-induced liver injury and its correction in patients with pulmonary tuberculosis*. In: Scientific works on the 85th anniversary of the birth of the Honored Scientist, Professor MM Averbakh. Moscow: MNPCBT; **2010**. p. 311-315. (in Russ.)].
25. Возненко А.А. *Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., **2012**. [Voznenko AA. *Drug-induced liver injury in patients with pulmonary tuberculosis and ways to overcome them*: diss... abst... Moscow, **2012**. (in Russ.)]. EDN: QHUZHT.

26. Babalik A, Arda H, Bakirci N, et al. *Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment*. Tuberk Toraks. **2012**;60(2):136-144.
27. Ливчане Э. *Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., **2003**. [Livchane E. *Drug intolerance, methods for its diagnosis and correction in the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis with reserve antituberculosis drugs*: diss... abst... Moscow, **2003**. (in Russ.)]. EDN: QEBDEL.
28. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. *Лекарственные поражения печени: уч.-мет. пособие*. М.: Изд-во Ин-та усовершенствования врачей ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», **2010**. 64 с. [Butorova LI, Kalinin AV, Loginov AF. *Drug-induced liver injury: A tutorial*. Moscow: Publishing house of the Institute of Advanced Medical Education of the Federal State Unitary Enterprise "NMHTS named after NI Pirogov"; **2010**. 64 p. (in Russ.)].
29. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. *Лекарственные поражения печени: учеб. пособие*. М.: Форте Принт, **2012**. 40 с. [Khomeriki SG, Khomeriki NM. *Drug-induced liver injury: A study guide*. Moscow: Forte Print; **2012**. 40 p. (in Russ.)].
30. Крылова И.Н., Цублова Е.Г. Механизмы гепатотоксического действия лекарственных средств // Экспериментальная и клиническая фармакология. **2020**. Т. 83. №. 10. С. 28-32. [Krylova IN, Tsublova EG. *Mechanisms of the hepatotoxic action of drugs*. Experimental and clinical pharmacology. **2020**;83(10):28-32. (in Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-10-28-32. EDN: ELELVJ.
31. Зборовский А.Б., Тюренов И.Н., Белоусов Ю.Б., и др. *Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств*. М. : Медицинское информационное агентство, **2008**. 651 с. [Zborovskii AB, Tyurenkov IN, Belousov YB, et al. *Neblagopriyatnye pobochnye efekty lekarstvennykh sredstv (Adverse drug side effects)*. Moscow. Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, **2008**. 651 p. (in Russ.)]. EDN: QLRDOD.
32. Шульпекова Ю. Лекарственные поражения печени // Врач. **2010**. № 7. С. 13-18. [Shulpekova Y. *Drug-induced liver lesions*. Vrach. **2010**;(7):13-18. (in Russ.)]. EDN: MUPJGR.
33. Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver* (2nd ed.) Philadelphia, PA : Lippincott, Williams & Wilkins, **1999**. 789 p.
34. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит // Гастроэнтерология. **2008**. № 1. С. 3-9. [Polunina TE, Maev IV. *Lekarstvennyi gepatit (Drug-induced hepatitis)*. Gastroenterologiya. **2008**;(1):3-9. (in Russ.)].
35. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. *Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени* // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. **2009**. № 1. С. 27-31. [Yakovenko EP, Yakovenko AV, Ivanov AN, Agafonova NA. *Patogeneticheskie podkhody k terapii lekarstvennykh porazhenii pecheni (Pathogenetic approaches to the treatment of drug-induced liver injury)* // Gastroenterologiya. Supplement to Consilium Medicum. **2009**;(1):27-31. (in Russ.)]. EDN:RXDYCP.
36. Andrade RJ, Agúndez JA, Lucena MI, et al. *Pharmacogenomics in drug induced liver injury*. Curr Drug Metab. **2009**;10(9):956-970. DOI: 10.2174/138920009790711805.
37. Maddur H, Chalasani N. *Idiosyncratic drug-induced liver injury: a clinical update*. Curr Gastroenterol Rep. **2011**;13(1):65-71. DOI: 10.1007/s11894-010-0154-8.
38. Hauser SC. *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review*; ed. by S.C. Hauser. 3rd ed. Canada : Mayo Foundation for Medical Education and Research, **2008**. P. 281-457.
39. Королева М.В. Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени: диссертация... доктора медицинских наук: Волгоград, **2015**. 353 с. [Koroleva MV. *Gepatoprotektornye svoystva i farmakodinamika lekarstvennykh sredstv, vliyayushchikh na metabolicheskie protsessy, u bol'nykh s ekzogenno-toksicheskimi porazheniyami pecheni (Hepatoprotective properties and pharma-*

- codynamics of drugs that affect metabolic processes in patients with exogenous toxic liver damage*: diss... abst... Volgograd, **2015**. 353 p. (in Russ.). EDN: XFARXB.
40. Аксенова В.А., Рейзис А.Р., Борзакова С.Н., и др. *Диагностика и лечение лекарственно-индуцированных поражений печени у детей и взрослых, больных туберкулезом* : методические рекомендации : М., **2012**. 24 с. [Aksenova VA, Reizis AR, Borzakova SN, et al. *Diagnostika i lechenie lekarstvenno-indutsirovannykh porazhenii pecheni u detei i vzroslykh, bol'nykh tuberkulezom* (Diagnosis and treatment of drug-induced liver lesions in children and adults with tuberculosis): guidelines, Moscow, **2012**. 24 p. (in Russ.).]
41. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М., Иванушкина Т.Н. *Частота и риск развития тяжёлых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом* // Туберкулез и болезни легких. **2012**. Т. 89, № 12. С. 15-22. [Ivanova DA, Borisov SE, Ryzhov AM, Ivanushkina TN. *Chastota i risk razvitiya tyazhelykh nezhelatel'nykh reaktsii pri lechenii vpervye vyavlennykh bol'nykh tuberkulezom* (The frequency and risk of developing severe adverse reactions in the treatment of newly diagnosed patients with tuberculosis). Tuberculosis and lung disease. **2012**;89(12):15-22. (in Russ.).] EDN: RFSEJV.
42. Vilarica AS, Diogo N, André M, Pina J. *Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: Severity and risk factors*. Rev Port Pneumol. **2010**;16(3):431-451. DOI: 10.1016/s0873-2159(15)30040-4.
43. Пантелеев А.М., Галкин В.Б., Горбанова Н.В. и др. *Информационный бюллетень № 3. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Санкт-Петербурге в 2020 году*. Санкт-Петербург, **2021**. 30 с. [Panteleev AM, Galkin VB, Gorbanova NV, et al. *Informatsionnyi byulleten' №3. Epidemiologicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Sankt-Peterburge v 2020 godu* (Information ballot No. 3. The epidemiological situation on tuberculosis in St. Petersburg in 2020). Saint Petersburg. **2021**. 30 p. (in Russ.).]
44. Пунга В.В., Русакова Л.И., Пузанов В.А., и др. *Распространенность туберкулёза с лекарственной устойчивостью* // Туберкулез и болезни легких. **2011**. Т. 88, № 10. С. 6-15. [Punga VV, Rusakova LI, Puzanov VA, et al. *Rasprostranennost' tuberkuleza s lekarstvennoi ustoichivost'yu* (The prevalence of tuberculosis with drug stability). Tuberculosis and lung diseases. **2011**;88(10):6-15. (in Russ.).] EDN: PIGGF.
45. Abdul-Aziz AA, Elhassan MM, Abdulsalam SA, et al. *Multi-drug resistance tuberculosis (MDR-TB) in Kassala State, Eastern Sudan*. Trop Doct. **2013**;43(2):66-70. DOI: 10.1177/0049475513490421.
46. Minion J, Gallant V, Wolfe J, et al. *Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Canada 1997-2008: demographic and disease characteristics*. PLoS One. **2013**;8(1):e53466. DOI: 10.1371/journal.pone.0053466.
47. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., и др. *Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение* // Лечащий врач. **2011**. № 2. С. 16. [Yakovenko EP, Yakovenko AV, Ivanov AN, et al. *Lekarstvenno-indutsirovannye porazheniya pecheni. Diagnostika i lechenie* (Drug-induced liver lesions. Diagnosis and treatment). Lechashchii vrach. **2011**;(2):16. (in Russ.).] EDN: SGGIND.
48. Балукова Е.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. *Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов* // РМЖ. Медицинское обозрение. **2018**. Т. 2, № 1-1. С. 35-40. [Balukova EV, Uspensky YP, Fominykh YA. *Liver lesions of various origins (toxic, medicinal, dysmetabolic): from etiological heterogeneity to a single unified therapy for patients*. Russian Medical Inquiry. **2018**;2(1-1):35-40. (in Russ.).] EDN: YUTAYB.
49. Губергриц Н.Б., Василенко И.В., Ключков А.Е. *Морфологические особенности лекарственного гепатита, обусловленного противотуберкулезными препаратами* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. **2012**. Т. 22. № 2. С. 28. [Gubergrits NB, Vasilenko IV, Klochkov AE. *Morphological features of drug-induced hepatitis caused by anti-tuberculosis drugs*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. **2012**;22(2):28. (in Russ.).]

50. Ramachandran R, Kakar S. *Histological patterns in drug-induced liver disease*. J Clin Pathol. **2009**;62(6):481-492. DOI: 10.1136/jcp.2008.058248.
51. Алексеева Е.С., Марелова Е.Ю., Аблямитов Э.М. *Взгляд на лекарственные поражения печени при противотуберкулезной химиотерапии. Клинический случай* // Наука и образование: отечественный и зарубежный опыт: Сборник статей тридцать девятой международной научно-практической конференции, Белгород, 14 июня 2021 года. Белгород: ООО ГиК, **2021**. С. 231-237. [Alekseeva ES, Marelova EY, Ablyamitov EM. *A look at drug-induced liver injury in antituberculous chemotherapy. Clinical case*. In: Science and education: domestic and foreign experience: Proceedings of the thirty-ninth international scientific-practical conference, Belgorod, June 14, 2021. Belgorod: GiK, **2021**. pp. 231-237. (in Russ.)]. EDN: NRRUEV.
52. Иванова Д.А. Галкина К.Ю., Борисов С.В., и др. *Фармакогенетические методы в оценке риска гепатотоксических реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом* // Туберкулез и социально-значимые заболевания. **2018**. № 3. С. 43-48. [Ivanova DA, Galkina XY, Borisov SE, et al. *Risk of the hepatotoxicity evaluation by the pharmacogenetic methods in new tuberculosis patients*. Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolevaniya. **2018**;(3):43-48. (in Russ.)]. EDN: ZCHDCO.
53. Мишин В.Ю. *Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких*. М. : МИА, **2007**. 248 с. [Mishin VY. *Medikamentoznye oslozhneniya kombinirovannoi khimioterapii tuberkuleza legkikh* (Drug complications of combined chemotherapy for pulmonary tuberculosis). Moscow: MIA, **2007**. 248 p. (in Russ.)].
54. Рейзис А.Р., Борзакова С.Н., Аксенова В.А. *Современные проблемы лекарственных поражений печени при туберкулезе* // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. **2009**. № 4. С. 3-8. [Reyzis A.R., Borzakova S.N., Aksenova V.A. *Up-to-date problems of drug-induced lesions of liver at tuberculosis*. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. **2009**;(4):3-8. (in Russ.)]. EDN:KZfZQD.
55. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. *Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом* // Туберкулез и болезни легких. **2010**. Т. 87. № 8. С. 3-12. [Borzakova SN, Aksenova VA, Reizis AR. *Drug-induced lesions of the liver in children with tuberculosis*. Tuberculosis and lung diseases. **2010**;87(8):3-12 (in Russ.)]. EDN:OFXZDJ.
56. Мордык А.В., Кондра А.В., Гапоненко Г.Е. *Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие* // Туберкулез и болезни легких. **2010**. Т. 87, № 2. С. 44-48. [Mordyk AV, Kondrya AV, Gaponenko GY. *The frequency of adverse reactions to antituberculous agents in first detected patients older than 18 years with pulmonary tuberculosis and the factors influencing their development*. Tuberculosis and lung diseases. **2010**;87(2):44-48 (in Russ.)]. EDN:NUYBHT.
57. Рыжкова О.А., Стрельцова Е.Н. *Побочные реакции противотуберкулезных препаратов у больных туберкулезом легких* // Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. М., **2010**. С. 268. [Ryzhkova OA, Strel'tsova EN. *Pobochnye reaktsii protivotuberkuleznykh preparatov u bol'nykh tuberkulezom legkikh* (Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis). In: Proceedings of the II Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases. Moscow, **2010**. p. 268. (in Russ.)].
58. Губергриц Н.Б., Ключков А.Е. *Частота лекарственного поражения печени у больных с туберкулезом легких* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. **2012**. Т. 21. № 1. С. 206. [Gubergrits NB, Klochkov AE. *The frequency of drug-induced liver injury in patients with pulmonary tuberculosis*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. **2012**;21(1):206. (in Russ.)].
59. Еремеева В.А., Елисеева Е.В., Тыртышников А.В., и др. *Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза у впервые выявленных больных* // Клиническая микробиология и

- антимикробная химиотерапия. **2019**. Т. 21, № S1. С. 28. [Eremeeva VA, Eliseeva EV, Tyrtysnikova AV, et al. *Nezhelatel'nye pobochnye reaktsii na khimioterapiyu tuberkuleza u vpervye vyavlennykh bol'nykh* (Adverse reactions to tuberculosis chemotherapy in newly diagnosed patients). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. **2019**;21(S1):28 (in Russ.)]. EDN:WINWRM.
60. Климов Г.В., Ершова Н.Г., Богданова Е.В. Климов, Г. В. *Нежелательные побочные реакции при лечении детей, больных туберкулезом* // Туберкулез и социально-значимые заболевания. **2018**. № 4. С. 42-47. [Klimov GV, Ershova NG, Bogdanova EV. *Adverse reactions in the tb treatment of children*. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zaboлевaniya*. **2018**;(4):42-47. (in Russ.)]. EDN:JTBBD.
61. Tweed CD, Wills GH, Crook AM, et al. *Liver toxicity associated with tuberculosis chemotherapy in the REMoxTB study*. *BMC Med*. **2018**;16(1):46. DOI: 10.1186/s12916-018-1033-7.
62. Kishore PV, Palaian S, Ojha P, Shankar PR. *Pattern of adverse drug reactions experienced by tuberculosis patients in a tertiary care teaching hospital in Western Nepal*. *Pak J Pharm Sci*. **2008**;21(1):51-56.
63. Lv X, Tang S, Xia Y, et al. *Adverse reactions due to directly observed treatment strategy therapy in Chinese tuberculosis patients: a prospective study*. *PLoS One*. **2013**;8(6):e65037. DOI: 10.1371/journal.pone.0065037.
64. Shu CC, Lee CH, Lee MC, et al. *Hepatotoxicity due to first-line anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in a Taiwan medical centre*. *Int J Tuberc Lung Dis*. **2013**;17(7):934-939. DOI: 10.5588/ijtld.12.0782.
65. Devarbhavi H, Singh R, Patil M, et al. *Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury*. *J Gastroenterol Hepatol*. **2013**;28(1):161-167. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07279.x.
66. Байкова И.Е., Никитин И.Г. *Лекарственное поражение печени* // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. **2009**. Т. 11. № 1. С. 1-6. [Baikova IE, Nikitin IG. *Lekarstvennoe porazhenie pecheni* (Drug-induced liver injury). *Russkii meditsinskii zhurnal. Bolezni organov pishchevareniya*. **2009**;11(1):1-6. (in Russ.)].
67. Donald PR. *Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children*. *Pediatr Rep*. **2011**;3(2):e16. DOI: 10.4081/pr.2011.e16.
68. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В. и др. *Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. **2020**. № 2(174). С. 29-54. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Hlynova OV, et al. *Medicinal liver damage in adults*. *Experimental and clinical gastroenterology journal*. **2020**;(2):29-54. (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54. EDN: RNLXSH.
69. Horita N, Miyazawa N, Yoshiyama T, et al. *Decreased activities of daily living is a strong risk factor for liver injury by anti-tuberculosis drugs*. *Respirology*. **2013**;18(3):474-479. DOI: 10.1111/resp.12008.
70. Warmelink I, ten Hacken NH, van der Werf TS, van Altena R. *Weight loss during tuberculosis treatment is an important risk factor for drug-induced hepatotoxicity*. *Br J Nutr*. **2011**;105(3):400-408. DOI: 10.1017/S0007114510003636.
71. Björnsson E, Olsson R. *Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease*. *Hepatology*. **2005**;42(2):481-489. DOI: 10.1002/hep.20800.
72. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. *Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States*. *Gastroenterology*. **2008**;135(6):1924-1934. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.011.
73. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. *Холестатический вариант лекарственно-индуцированного поражения печени* // Качественная клиническая практика. **2020**. № 3. С. 61-74. [Pereverzev AP, Ostroumova OD., Kochetkov AI. *Drug-induced liver damage with cholestasis*. *Good clinical practice*. **2020**;(3):61-74. (in Russ.)]. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-61-74. EDN: NCXXZI.
74. Сулима Д.Л., Кечаева Н.В., Кондакова М.Н., Павлова М.В. *К вопросу о перспективах изучения лекарственно-индуцированных гепатопатий* // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование медицинской помощи больным ту-

- беркулезом», 21-23 октября **2010** г., Санкт-Петербург. С. 350-352. [Sulima DL, Kechaeva NV, Kondakova MN, Pavlova MV. *K voprosu o perspektivakh izucheniya lekarstvenno-indutsirovannykh gepatopatii (To the question of the prospects for the study of drug-induced hepatopathy)*. In: Proceedings of the All-Russian scientific and practical conference with international participation "Improving medical care for patients with tuberculosis", October 21-23, **2010**, St. Petersburg. pp. 350-352. (in Russ.)].
75. Визе-Хрипунова М.А., Незванова С.А., Каширина А.Н., и др. Клинико-лабораторная характеристика лекарственных поражений печени у больных туберкулезом легких // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. **2012**. Т. 21. № 1. С. 201. [Vize-Khripunova MA, Nezvanova SA, Kashirina AN, et al. *Clinical and laboratory characteristics of drug-induced liver lesions in patients with pulmonary tuberculosis*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. **2012**;21(1):201. (in Russ.)].
76. Rangnekar AS, Fontana RJ. *An update on drug induced liver injury*. Minerva Gastroenterol Dietol. **2011**;57(2):213-229.
77. Меркулов С.А., Королева М.В. Особенности лекарственного поражения печени при специфической терапии туберкулеза легких // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. **2012**. Т. 23, № 1. С. 51. [Merkulov SA, Koroleva MV. *Features of drug-induced liver injury in specific therapy for pulmonary tuberculosis*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. **2012**;23(1):51. (in Russ.)].
78. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыведительной системы. М. : МЕДпресс-информ, **2009**. [Gerok V, Blyum KE. *Zabolevaniya pecheni i zhelchevydelitel'noi sistemy (Diseases of the liver and biliary system)*. Moscow: MEDpress-inform, **2009**. (in Russ.)].
79. Ozer J, Ratner M, Shaw M, et al. *The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity*. Toxicology. **2008**;245(3):194-205. DOI: 10.1016/j.tox.2007.11.021.
80. M'Kada H, Perazzo H, Munteanu M, et al. *Real time identification of drug-induced liver injury (DILI) through daily screening of ALT results: a prospective pilot cohort study*. PLoS One. **2012**;7(8):e42418. DOI: 10.1371/journal.pone.0042418.
81. Zhang B, Sun S, Shen L, et al. *DNA methylation in the rat livers induced by low dosage isoniazid treatment*. Environ Toxicol Pharmacol. **2011**;32(3):486-490. DOI: 10.1016/j.etap.2011.07.001.
82. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., и др. Клинические рекомендации: лекарственные поражения печени у взрослых // Терапия. **2020**. Т. 6, № 4(38). С. 52-76. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Alekseenko SA, et al. *Clinical recommendations: drug-induced liver injuries in adults*. Therapy. **2020**;6(4):52-76. (in Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.52-76. EDN:OLRNMA.
83. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Лекарственные поражения печени // Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа : учеб. пособие. М. : МЕДпресс-информ, **2013**. С. 334-347. [Roitberg GE, Strutynsky AV. *Lekarstvennye porazheniya pecheni (Medicinal lesions of the liver)*. In: Internal diseases. Liver, biliary tract, pancreas: textbook. Moscow: MEDpress-inform, **2013**. pp. 334-347. (in Russ.)].
84. Казюлин А.Н., Переяслова Е.В. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике // Медицинский совет. **2012**. № 9. С. 37-44. [Kazyulin AN, Pereyaslova EV. *Drug hepatotoxicity in clinical practice*. Medical council. **2012**;(9):37-44 (in Russ.)]. EDN:PFIEBB.
85. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М., **1999**. С. 213-218. [Sherlock S, Dooley J. *Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putei (Diseases of the liver and biliary tract)*. Moscow, **1999**. pp. 213-218. (in Russ.)].
86. Ермолов С.Ю., Шабров А.В., Добкес А.Л. Полигепатография. Гемодинамика. Гепатит. СПб. : ЭЛБТ-СПб, **2007**. С. 77-92. [Ermolov SY, Shabrov AV, Dobkes AL. *Poligepatografiya. Gemodinamika. Hepatit (Polyhepatography. Hemodynamics. Hepatitis)*. Saint Petersburg: ELBT-SPb, **2007**. pp. 77-92. (in Russ.)].

87. Хомерики С.Г. *Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. **2011.** № 6. С. 11-21. [Khomeriki SG. *Pathogenetic mechanisms and morphological manifestations of medical liver damage*. Experimental and clinical gastroenterology journal. **2011.**(6):11-21. (in Russ.)]. EDN: TBYNPH.
88. Ельчанинова С.А., Ройтман А.П. *Ферменты* // Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. М. : ГЭОТАР-медиа, **2012.** С. 177-192. [Elchaninova SA, Roitman AP. *Fermenty (Enzymes)*. In: Clinical laboratory diagnostics: national guidelines. Moscow: GEOTAR-media, **2012.** pp. 177-192. (in Russ.)].
89. Bataller-Sifré R, Guiral-Olivan V, Bataller-Alberola L. *New clinical and toxicological scenario of gamma-glutamyltranspeptidase*. Rev Esp Enferm Dig. **2011**;103(11):586-590. DOI: 10.4321/s1130-01082011001100006.
90. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А., и др. *Алкогольная болезнь печени*. М. : Люкс принт, **2011.** С. 72-89. [Khazanov AI, Plyusnin SV, Belyakin SA, et al. *Alkohol'naya bolezni' pecheni (Alcoholic liver disease)*. Moscow: Lux print, **2011.** pp. 72-89. (in Russ.)].
91. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. *Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока*. М. : ГЭОТАР-Медиа, **2011.** С. 15-115. [Ivashkin VT, Drapkina OM. *Klinicheskoe znachenie oksida azota i belkov teplovogo shoka (Clinical significance of nitric oxide and heat shock proteins)*. Moscow: GEOTAR-Media, **2011.** pp. 15-115. (in Russ.)].
92. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. *Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств*. М. : Вузовская книга, **2004.** С. 47-58; 295-301. [Granik VG, Grigoriev NB. *Oksid azota (NO). Novyi put' k poisku lekarstv (Nitric oxide (NO). A new way to find drugs)*. Moscow: Vuzovskaya kniga, **2004.** pp. 47-58; 295-301. (in Russ.)].
93. Кузник Б.И. *Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии*. Чита : Экспресс-издательство, **2010.** С. 39-46. [Kuznik BI. *Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii (Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in normal and pathological conditions)*. Chita: Express publishing house, **2010.** pp. 39-46. (in Russ.)].
94. Лебедев В.В., Бондаренко И.Н., Авдеева М.Г., и др. *Клиническое значение уровня оксида азота в дифференциальной диагностике острых, хронических вирусных и токсических поражений печени* // Инфекционные болезни. **2010.** Т. 8, № 1. С. 19-24. [Lebedev VV, Bondarenko IN, Avdeeva MG, et al. *A clinical significance the nitrogen oxide levels in differential diagnosis of acute, chronic viral and toxic damage of the liver*. Infectious diseases. **2010**;8(1):19-24. (in Russ.)]. EDN: MVGPLT.
95. Шевырева Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. *Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулёзного диспансера* // Антибиотики и химиотерапия. **2012.** Т. 57, № 7-8. С. 31-37. [Shevyreva EV, Ivanov AK, Sukhanov DS, Murzina AA. *Remaxol hepatoprotective therapy of patients with tuberculosis and hiv infection in day unit of tuberculosis dispensary*. Antibiotics and Chemotherapy. **2012**;57(7-8):31-37. (in Russ.)]. EDN: SXFESV.
96. Saad EI, El-Gowilly SM, Sherhaa MO, Bistawroos AE. *Role of oxidative stress and nitric oxide in the protective effects of alpha-lipoic acid and aminoguanidine against isoniazid-rifampicin-induced hepatotoxicity in rats*. Food Chem Toxicol. **2010**;48(7):1869-1875. DOI: 10.1016/j.fct.2010.04.026.
97. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Соколовский С.В. *Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы* // Эффективная фармакотерапия. **2011.** № 6. С. 36-43. [Zinovieva EN, Mehtiev SN, Sokolovsky SV. *Endotelial'naya disfunktsiya kak faktor progressirovaniya nealkogol'nogo steatogepatita. Terapevticheskie podkhody (Endothelial dysfunction as a factor in the progression of non-alcoholic steatohepatitis. Therapeutic approaches)*. Effective pharmacotherapy. **2011**;(6):36-43. (in Russ.)]. EDN: SHGIVJ.
98. Олещук О.М. *Прооксидантно-антиоксидантный баланс в печени крыс при ее ишемии-реперфузии в присутствии модуляторов синтеза оксида азота* // Медицинская химия. **2012.** № 2 (14). С. 49-53. [Oleshchuk OM. *Prooksidantno-antioksidantnyi balans v pecheni krys pri ee ishemii-reperfuzii v prisutstvii*

- modulyatorov sinteza oksida azota (Prooxidant-antioxidant balance in rat liver during ischemia-reperfusion in the presence of nitric oxide synthesis modulators)*. Meditsinskaya khimiya. **2012**;(2):49-53. (in Russ.).
99. Harstad EB, Klaassen CD. *iNOS-null mice are not resistant to cadmium chloride-induced hepatotoxicity*. Toxicology. **2002**;175(1-3):83-90. DOI: 10.1016/S0300-483X(02)00068-9.
100. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания. Серия Болезни печени по Шиффу. М. : ГЭОТАР-Медиа, **2011**. С. 95–250. [Shiff YR, Sorrel MF, Maddrey WS. *Alkohol'nye, lekarstvennye, geneticheskie i metabolicheskie zabolevaniya. Seriya Bolezni pecheni po Shiffu (Alcoholic, drug, genetic and metabolic diseases. Series Diseases of the liver according to Schiff)*. Moscow: GEOTAR-Media, **2011**. pp. 95-250. (in Russ.)].
101. Мордык А.В., Антропова В.В. Влияние неблагоприятных побочных реакций химиотерапии на показатели качества жизни больных инфильтративным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. **2008**. Т. 85. № 9. С. 44-46. [Mordyk AV, Antropova VV. *Vliyaniye neblagopriyatnykh pobochnykh reaksii khimioterapii na pokazateli kachestva zhizni bol'nykh infil'trativnym tuberkulezom legkikh (Influence of adverse side effects of chemotherapy on the quality of life of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis)*. Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh. **2008**;85(9):44-46. (in Russ.). EDN:MWDFOD.
102. Богородская Е.М. Больные туберкулезом: мотивация к лечению // Туберкулез и болезни легких. **2009**. Т. 86. № 2. С. 3-10. [Bogorodskaya E.M. *Patients with tuberculosis: motivation for treatment*. Tuberculosis and lung diseases. **2009**;86(2):3-10. (in Russ.)]. EDN:KGWMTP.
103. Иванова Д.А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. **2011**. Т. 88. № 6. С. 60-69. [Ivanova DA. *Undesirable side effects in the treatment of patients with tuberculosis*. Tuberculosis and lung diseases. **2011**;88(6):60-69. (in Russ.)]. EDN:OEYYOJ.
104. Мордык А.В., Плеханова М.А., Мерко Е.А., Колташева Е.С. Частота неблагоприятных реакций химиопрепаратов при лечении туберкулеза у детей и подростков с выделением доли кардиотоксических реакций и факторы, влияющие на их развитие // Туберкулез и болезни легких. **2011**. Т. 88, № 1. С. 39-43. [Mordyk AV, Plekhanova MA, Merko EA, Koltasheva ES. *The frequency of adverse reactions of chemopreparations in the treatment of tuberculosis in children and adolescents, by identifying a proportion of cardiotoxic reactions and the factors influencing their development*. Tuberculosis and lung diseases. **2011**;88(1):39-43. (in Russ.)]. EDN:NEBNJJ.
105. Awofeso N. *Anti-tuberculosis medication side-effects constitute major factor for poor adherence to tuberculosis treatment*. Bull World Health Organ. **2008**;86(3):B-D. DOI: 10.2471/blt.07.043802.
106. Петренко Т.И. Туберкулез легких в сочетании с хроническими вирусными гепатитами: диагностика, лечение, прогноз : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, **2008**. [Petrenko TI. *Tuberkulez legkikh v sochetanii s khronicheskimi virusnymi gepatitami: diagnostika, lechenie, prognoz (Pulmonary tuberculosis in combination with chronic viral hepatitis: diagnosis, treatment, prognosis)*: diss... abst... Novosibirsk, **2008**. (in Russ.)]. EDN:UOBSQE.
107. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины : руководство для врачей. М. : ГЭОТАР-медиа, **2008**. С. 10-161. [Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. *Metabolizm lekarstvennykh sredstv. Nauchnye osnovy personalizirovannoi meditsiny (Metabolism of drugs. Scientific foundations of personalized medicine: a guide for physicians)*. Moscow: GEOTAR-media, **2008**. pp. 10-161. (in Russ.)].
108. Flor de Lima B, Tavares M. *Risk factors for extensively drug-resistant tuberculosis: a review*. Clin Respir J. **2014**;8(1):11-23. DOI: 10.1111/crj.12044.
109. Байкова И.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени // РМЖ. Приложение. Болезни органов пищеварения. **2009**. № 1. С. 1-6. [Baykova IE, Nikitin IG. *Lekarstvennoe porazhenie pecheni (Drug-induced liver damage)*. RMZh. Prilozhenie. Bolezni organov pishchevareniya. **2009**;(1):1-6. (in Russ.)].

110. Drapkina O, Evsyutina Y, Ivashkin V. *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG 1*. American Journal of Clinical Medicine Research. **2015**;3(2):31-36. DOI: 10.12691/ajcmr-3-2-3.
111. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. *Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. **2015**. Т. 25. № 6. С. 31-41. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the russian federation: direg 2 study results*. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. **2015**;25(6):31-41. (in Russ.)]. EDN: VOXFQP.
112. Иванова Д.А. *Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование* : автореф. дис. ... доктора мед. наук М., **2018**. [Ivanova DA. *Nezhelatel'nye reaktsii pri lechenii vpervye vyavlennykh bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya: profilaktika, rannaya diagnostika i kupirovanie* (Adverse reactions in the treatment of newly diagnosed patients with respiratory tuberculosis: prevention, early diagnosis and relief): diss... abst... Moscow, **2018**. (in Russ.)].

АВТОРЫ [AUTHORS]

✉ Суханов Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ORCID: 0000-0003-3681-0067; email: dmitriysukhanovl@mail.ru.

✉ Sukhanov Dmitry Sergeevich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases at St. Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0000-0003-3681-0067; email: dmitriysukhanovl@mail.ru.

Тимофеев Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ORCID: 0000-0001-9607-4028.

Timofeev Evgeny Vladimirovich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases at St. Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0000-0001-9607-4028.

Алексеева Юлия Сергеевна, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета; ORCID: 0000-0003-0780-9913.

Alexeeva Yulia Sergeevna, Postgraduate at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology at St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; ORCID: 0000-0003-0780-9913.

Азовцев Денис Юрьевич, заместитель главного врача по медицинской части Городской поликлиники № 28 г. Санкт-Петербурга; ORCID: 0000-0002-0729-0966.

Azovtsev Denis Yuryevich, Deputy Chief Medical Officer of City Polyclinic No. 28 in St. Petersburg; ORCID: 0000-0002-0729-0966.

Поступила в редакцию: 03.09.2022

Принята к печати: 17.11.2022

Опубликована: 28.02.2023

Оригинальная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_43-53
EDN: HTAGYU**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ УРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ****С. В. Попов** ¹, **Р. Г. Гусейнов** ^{1,2}, **О. Н. Скрыбин** ¹, **В. В. Перепелица** ¹,
Е. А. Малышев ¹¹ Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия Гусейнов Руслан Гусейнович — rusfa@yandex.ru

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Изучение результатов оперативного эндоскопического лечения пациентов урологического профиля в зависимости от сроков госпитализации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. В работе были исследованы результаты лечения 1647 пациентов урологического профиля в возрасте от 41 до 69 лет (средний возраст — 57,1 лет), из них 791 чел. (48,03%) — мужчины, 856 (51,97%) — женщины. Проведен сравнительный анализ результатов оперативного эндоскопического лечения пациентов в двух группах. Вмешательства были сопоставимы по объему. Первую группу составили пациенты, которые наблюдались в стационарных условиях в течение 3–4 дней; вторую — пациенты, которые в течение первых суток были отпущены домой. Для оценки болевых ощущений использована визуально-аналоговая шкала (VAS). Качество жизни определялось по опроснику SF-36.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний показатель боли по шкале VAS в первые сутки после операции в группах пациентов составил $5,45 \pm 0,3$ и $5,16 \pm 0,2$ баллов, что расценено как «переносимая» боль. Качество жизни пациентов двух групп в первые сутки послеоперационного периода свидетельствуют о сопоставимости данных по шкалам PR, PF, BP, GH. Регистрируются лучшие параметры у пациентов второй группы, в сравнении с первой, по шкалам SF, RE и MH. При анализе опросника качества жизни через три дня после операции отмечено улучшение по всем шкалам; более хорошие результаты достигнуты у пациентов второй группы, по сравнению с первой, по шкалам VT, SF, RE, MH, что характеризует лучшее социальное функционирование и более высокую жизненную активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выполнение эндоскопических вмешательств в урологии позволяет добиться лучшей переносимости болевых ощущений, особенно в первые сутки после операции, что оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов. Сокращение сроков пребывания в стационаре до суток без усиления болевого синдрома повышает социально-экономическую значимость эндоскопических методик и подчеркивает перспективность выполнения дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндовидеохирургия, урология, срок госпитализации, качество жизни, хирургическое эндоскопическое лечение, урологические больные, госпитализация, боль, VAS, SF-36, социально-экономические перспективы

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Скрыбин О.Н., Перепелица В.В., Малышев Е.А. Результаты оперативного эндоскопического лечения пациентов урологического профиля в зависимости от сроков госпитализации // Juvenis scientia. 2023. Том 9. № 1. С. 43-53. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_43-53. EDN: HTAGYU.



Original article

DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_43-53
EDN: HTAGYU

RESULTS OF OPERATIVE ENDOSCOPIC TREATMENT OF UROLOGICAL PATIENTS DEPENDING ON HOSPITAL STAY DURATION

S. V. Popov ¹, R. G. Guseynov ^{1,2}, O. N. Skryabin ¹, V. V. Perepelitsa ¹,
E. A. Malyshev ¹¹ Clinical Hospital of St. Luke, Saint Petersburg, Russia² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia Guseynov Ruslan — rusfa@yandex.ru

OBJECTIVE. The objective of the study was to investigate the results of operative endoscopic treatment of patients with urological profile depending on the duration of hospitalization..

PATIENTS AND METHODS. The study examined the treatment results of 1647 urological patients aged from 41 to 69 years (mean age 57.1 years), including 791 (48.03%) males and 856 (51.97%) females. A comparative analysis of the results of operative endoscopic treatment of patients in two groups was conducted. The interventions were comparable in volume. The first group consisted of patients who were observed in a hospital setting for 3-4 days; the second group consisted of patients who were discharged home within the first day. The visual analog scale (VAS) was used to assess pain. Quality of life was determined using the SF-36 questionnaire.

RESULTS. The average pain score on the VAS scale in the first day after surgery in both patient groups was 5.45 ± 0.3 and 5.16 ± 0.2 points, respectively, which was considered «tolerable» pain. The quality of life of patients in the two groups during the first day of the postoperative period indicated comparability of data on the PR, PF, BP, and GH scales. Better parameters were recorded in the second group of patients, compared to the first, on the SF, RE, and MH scales. Analysis of the quality of life questionnaire three days after surgery showed improvement in all scales; better results were achieved in the second group of patients, compared to the first, on the VT, SF, RE, and MH scales, which characterized better social functioning and higher vitality.

CONCLUSION. Endoscopic interventions in urology allow for better pain tolerance, especially in the first day after surgery, which has a positive impact on the quality of life of patients. Shortening the length of hospital stay to one day without increasing the pain syndrome increases the socio-economic significance of endoscopic techniques and emphasizes the prospects for further research.

KEYWORDS: endovideosurgery, urology, hospital stay, quality of life, endoscopic surgical treatment, urological patients, hospitalization, pain, VAS, SF-36, socio-economic perspectives

FOR CITATION: Popov SV, Guseynov RG, Skryabin ON, Perepelitsa VV, Malyshev EA. Results of Operative Endoscopic Treatment of Urological Patients Depending on Hospital Stay Duration. *Juvenis scientia*. 2023;9(1):43-53. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_43-53.



ВВЕДЕНИЕ

Урология относится к той области медицины, которая наиболее активно использует новые технологии и инновации в хирургической практике. В сочетании с быстрым улучшением лапароскопических методов и инструментов за последние два десятилетия энтузиазм урологов по внедрению минимально инвазивных подходов привел к уменьшению числа открытых оперативных вмешательств при различных урологических заболеваниях.

С момента описания первой лапароскопической нефрэктомии Clayman et al. в 1991 г. предпринимались постоянные усилия по улучшению результатов и внедрению новых (менее инвазивных) методик. Это было достигнуто с помощью лапарозендоскопических доступов, которые охватывают широкий спектр хирургических вмешательств, включая роботизированную хирургию, лапарозендоскопическую одномоментную хирургию (LESS) и транслюминальную хирургию через естественные отверстия (NOTES) [1].

Выполнение оперативных вмешательств посредством применения таких методик, по мнению ряда авторов, приносит огромную пользу пациентам и открывает для хирургов новые перспективы. Доказаны многочисленные преимущества лапароскопических и эндоскопических методик. Многие эндовидеохирургические операции стали «золотым стандартом» в лечении различных заболеваний [2–5].

Эндоскопические оперативные вмешательства в урологии, доля которых составляет 60–70%, в настоящее время играют ключевую роль в постановке диагноза и лечении заболеваний почек, мочевых путей и половых органов. Трансуретральная резекция (ТУР) стала «золотым стандартом» в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Часто применяется контактная литотрипсия при мочекаменной болезни (МКБ).

Преимуществом выполнения эндоскопических оперативных вмешательств является хороший косметический эффект, ранняя активизация больного, короткий период пребывания в стационаре [6]. Средние сроки госпитализации составляют около 2–3 суток. Однако, в условиях пандемии COVID-19

контактирование с другими пациентами даже на такой непродолжительный срок нежелательно.

В связи с этим анализ результатов эндоскопических вмешательств у пациентов урологического профиля при максимальном сокращении сроков пребывания в стационарных условиях (до суток) представляет особый интерес.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение результатов оперативного эндоскопического лечения пациентов урологического профиля в зависимости от сроков госпитализации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основе выполнения данного исследования — результаты обследования и лечения 1647 пациентов, за период с января 2021 года по январь 2022 года. Из них 791 человек (48,03%) — мужчины, 856 (51,97%) — женщины. Возраст больных — от 41 до 69 лет (средний возраст — 57,1 лет).

Сравнительный анализ был выполнен среди пациентов, которые наблюдались в стационарных условиях в течение 3–4 дней (первая группа) и среди тех пациентов, которые в течение первых суток были отпущены домой (вторая группа).

Общая характеристика пациентов исследуемых групп приведена в таблице 1.

Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по гендерно-возрастной характеристике, количеству выполненных эндоскопических вмешательств и сопутствующей соматической патологии.

Основные виды эндоскопических вмешательств приведены в таблице 2.

Сравнительная характеристика манипуляций (ТУР предстательной железы и ТУР мочевого пузыря), связанных с выполнением онкологических заболеваний, приведена на рисунке 1.

Для оценки выраженности болевых ощущений использована визуально-аналоговая шкала (VAS). Больные отмечали субъективные ощущения боли на первый, пятый и десятый дни послеоперационного периода. Показатель 0 соответствует отсутствию боли, а 10 — нестерпимым болевым ощущениям. Качество жизни определялось по опроснику SF-36 и позволило оценить количественную характеристику физического, эмоционального

Таблица 1
Общая характеристика и сопутствующие заболевания больных в исследуемых группах

Параметры	Первая группа (n=827 человек)		Вторая группа (n=820 человек)	
	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины, число	400	48,37	391	47,68
Женщины, число	427	51,63	429	52,32
Средний возраст, лет	57,3±2,9		56,9±2,6	
Всего вмешательств	Абс.	Отн. (от общего числа, n=1647), %	Абс.	Отн. (от общего числа, n=1647), %
Эндоскопические вмешательства	827	50,21	820	49,79
Сопутствующая соматическая патология				
Заболевания сердечно-сосудистой системы				
Ишемическая болезнь сердца	109	13,18	108	12,80
Гипертоническая болезнь	260	31,44	254	30,98%
Нарушения ритма сердца	95	11,49	93	11,34
Атеросклероз аорты и коронарных артерий	153	18,50	150	18,29
Вегето-сосудистая дистония	260	31,44	257	31,34
Заболевания пищеварительного тракта				
Хронический гастродуоденит	189	22,85	185	22,56
Хронический панкреатит	111	12,95	108	13,17
Хронический холецистит	79	9,55	77	9,39
Заболевания нервной системы				
Остеохондроз позвоночника	215	25,98	213	25,98

и социального компонентов качества жизни (первый, третий дни). Опросник содержит 36 пунктов, которые сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование (Physical Functioning — PF), ролевая деятельность (Role — Physical Functioning — RP), телесная боль (Bodily pain — BP), общее здоровье (General Health — GH), жизнеспособность (Vitality — VT), социальное функционирование (Social Functioning — SF), эмоциональное состояние (Role — Emotional — RE) и психическое здоровье (Mental Health — MH). Показатели каждой шкалы варьируют от 0 и до 100, где 100 — полное здоровье.

Ввод и первичная обработка статистической информации осуществлялись на базе персонального компьютера с применением Microsoft Excel из

пакета Microsoft Office. Для дальнейшей обработки полученных результатов использовали пакеты CSS версии 3.0 и SPSS версии 6.0, а также приложения «Биостат», полностью соблюдая перечень рекомендаций и положений, предназначенных для медицинских исследований.

Статистический анализ данных осуществлялся в несколько этапов:

- 1) построение модели объектов на базе математико-статистических данных;
- 2) оценка значимости различий средних значений и признаков в исследуемых группах;
- 3) определение связей между событиями.

Для построения математико-статистической модели исследования применялись традиционные методы:

Таблица 2

Основные эндоскопические вмешательства и процедуры у пациентов исследуемых групп

Эндоскопические оперативные вмешательства и процедуры	Первая группа (n=855)		Вторая группа (n=886)	
	Абс.	%	Абс.	%
Контактная уретеролитотрипсия	185	21,64	190	21,44
Перкутанная нефролитотрипсия	88	10,29	90	10,16
РИРХ	31	3,63	34	3,84
Цистолитотрипсия	17	1,99	16	1,81
Цистоскопия	105	12,28	115	12,98
Уретероскопия	4	0,47	4	0,45
Цистоскопия с биопсией	5	0,58	4	0,45
ТУР по поводу ДГПЖ	88	10,29	90	10,16
Лазерная вапоризация ПЖ	38	4,44	41	4,63
Катетеризация мочеточника	35	4,09	35	3,95
Установка мочеточникового стента	53	6,19	56	6,32
Удаление стента	92	10,76	98	11,06
Эндоскопическая уретротомия	5	0,58	4	0,45
Эндоскопическая уретеротомия	17	1,99	18	2,03
Инцизия ПЖ	2	0,23	2	0,23
ТУР ПЖ	6	0,70	5	0,56
ТУР МП	84	9,82	84	9,82

Примечание: n — число манипуляций; РИРХ — ретроградная интратрениальная хирургия; ТУР — трансуретральная резекция; ПЖ — предстательная железа; ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; МП — мочевого пузыря.

- 1) расчет средних арифметических значений, мод и медиан показателей;
- 2) определение величин среднего квадратического отклонения, дисперсии, квартильных оценок;
- 3) расчет величины стандартных ошибок средних значений и определение уровня достоверности интервалов;
- 4) определение структурной и частотной характеристик показателей;
- 5) представление результатов вычисления в графическом виде.

Таким образом, для расчета и формулирования выводов в рамках проведенного исследования использовались современные аппаратные решения и программное обеспечение.

Статистический анализ проводили с использованием программных систем: Statistical Package for the Social Sciences (SPSS — производится корпорацией IBM), Statistical Analysis System (SAS — разработана SAS Institute North Carolina, United States of America), Minitab (разработано Minitab Inc), Stata (разработано StataCorp) и MS Excel (разработано Microsoft) и ряда веб-ресурсов: StatPages.net; G-Power; SPSS.

Критерий Колмогорова-Смирнова использовали для оценки нормальности распределения исследуемых параметров. Все параметры в нашем исследовании распределены нормально. Данные выражали как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Различия проверяли с помощью *t*-критерия.

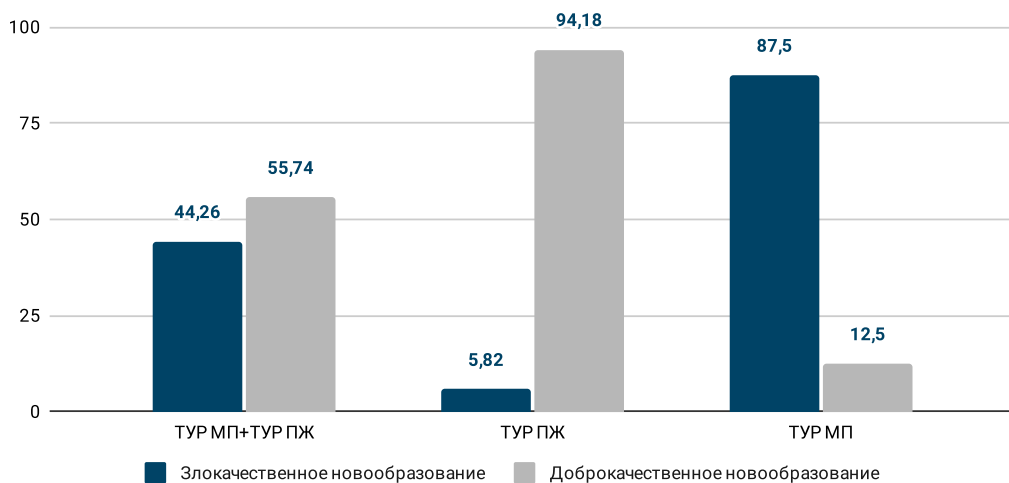


Рисунок 1. Сравнительный анализ ТУР МП и ТУР ПЖ (в %) в зависимости от наличия/отсутствия онкологического заболевания.

Выборочный t -критерий вычислялся по формуле:

$$t = (X - u) / SE$$

где X — выборочное среднее, u — среднее значение генеральной совокупности и SE — стандартная ошибка среднего; непарный t -критерий:

$$t = x = (X_1 - X_2) / (SE X_1 - X_2)$$

где $X_1 - X_2$ представляет собой разницу между средними значениями двух групп, а SE обозначает стандартную ошибку этой разницы.

Формула для парного t -критерия:

$$t = d / SED$$

где d — средняя разница, а SED — стандартная ошибка этой разницы.

Дисперсионный анализ использовался для того, чтобы проверить, есть ли какие-либо существенные различия между средними значениями двух или более сравниваемых групп.

Групповые дисперсии сравнивались с помощью F -теста. F -критерий представляет собой отношение дисперсий (вар 1/вар 2). Если F значительно отли-

чается от 1,0, то нами был сделан вывод о том, что групповые дисперсии различаются значительно.

Упрощенная формула для F -статистики:

$$F = MS_b / MS_w$$

где MS_b — средние квадраты между группами, а MS_w — средние квадраты внутри групп.

Для анализа связи между всеми изучаемыми параметрами использовалась корреляция Пирсона. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика пациентов двух групп до и после выполнения оперативных вмешательств приведена в таблице 3.

Представленные данные свидетельствуют о незначительных изменениях в уровнях артериального давления у пациентов обеих групп.

Характеристики хирургических вмешательств у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 4.

Полученные результаты сопоставимы, кроме длительности пребывания в стационарных условиях.

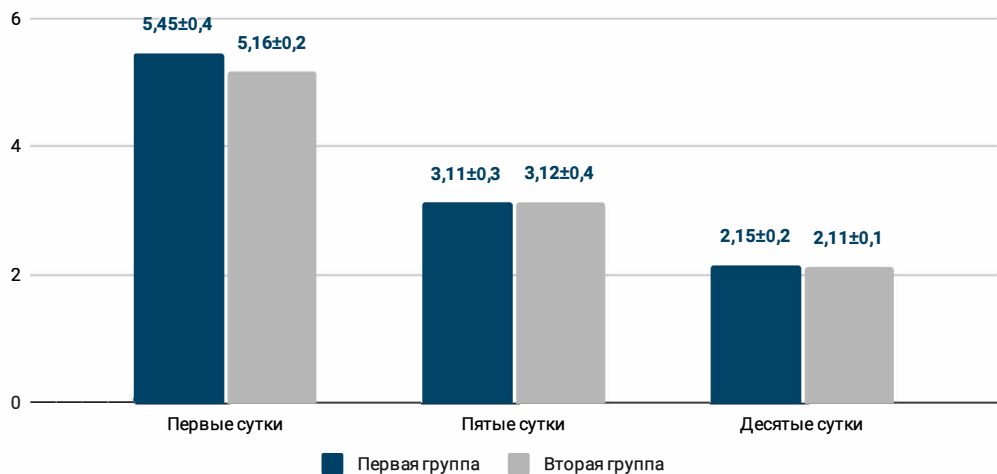


Рисунок 2. Сравнительный показатель выраженности болевых ощущений по шкале VAS.

Сравнительный анализ выраженности болевых ощущений по шкале VAS приведен на рисунке 2.

Средний показатель боли по шкале VAS в первые сутки после операции в группах пациентов составил

5,45±0,3 и 5,16±0,2 баллов, что расценено как «переносимая» боль. В течение последующего периода наблюдения отмечалось уменьшение выраженности болевых ощущений, сопоставимое в обеих группах.

Таблица 3

Клинико-лабораторные параметры пациентов исследуемых групп

Параметры	Первая группа		Вторая группа	
	До операции	После операции	До операции	После операции
Систолическое АД, мм рт. ст.	138,6±6,9	129,5±6,4	130,2±6,5	127,4±6,4
Диастолическое АД, мм рт. ст.	82,7±4,1	78,3±3,9	78,5±3,9	79,1±3,9
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,3±0,2	3,7±0,2	4,1±0,2	3,8±0,2
Гемоглобин, г/л	129,6±6,5	115,8±5,5	132,2±6,6	118,9±5,9
Лейкоциты $\times 10^9/л$	8,3±0,4	8,3±0,5	8,1±0,4	7,6±0,4
Общий белок, г/л	69,9±3,5	63,2±3,2	72,3±3,6	71,4±3,6
Общий холестерин, ммоль/л	5,7±0,3	4,9±0,2	5,5±0,3	4,2±0,2
Креатинин, мкмоль/л	94,2±4,7	114,2±6,7	92,3±4,6	117,6±5,9
Мочевина, ммоль/л	5,5±0,3	6,0±0,3	5,1±0,3	6,2±0,4
С-реактивный белок, мг/л	3,2±0,2	4,2±0,2	3,0±0,2	4,3±0,2
Калий, ммоль/л	4,5±0,2	4,6±0,2	4,5±0,2	4,7±0,2
Натрий, ммоль/л	138,9±6,9	139,2±6,9	139,1±6,9	138,7±6,9
АсАТ, Ед/л	26,0±1,3	37,2±1,9	23,7±1,2	31,3±1,6
СКФ MDRD, мл/мин/1,73м ²	72,6±3,6	64,4±2,7	74,8±3,7	65,2±3,3

Таблица 4
Параметры сравнения при хирургических вмешательствах у пациентов исследуемых групп

Параметры сравнения	Первая группа	Вторая группа
Продолжительность анестезии, мин.	200,9±10,1	197,6±7,9
Продолжительность оперативного вмешательства, мин.	163,9±8,2	158,7±6,8
Продолжительность пребывания в стационаре, число дней	3,7±0,1	1,2±0,08

Результаты анализа опросника качества жизни SF-36 приведены на рисунке 3.

Анализ качества жизни пациентов обеих групп в первые сутки послеоперационного периода свидетельствует о сопоставимости результатов по шкалам PR, PF, BP, GH ($p>0,05$). Регистрируются лучшие ($p<0,05$) параметры у пациентов второй группы в сравнении с первой группой по шкалам SF, RE и MH. Данный факт может быть обусловлен тем, что пациенты второй группы в первые сутки были отпущены домой, что, соответственно, оказывало положительное влияние на психоэмоциональную сферу.

При анализе результатов опросника качества жизни через три дня после операции отмечено значительное улучшение по всем шкалам; лучшие результаты ($p<0,05$) были достигнуты у пациентов

второй группы, по сравнению с первой, по шкалам VT ($84,5\pm4,2$), SF ($86,6\pm4,3$), RE ($82,9\pm4,1$) и MH ($82,2\pm4,1$), что характеризует лучшее социальное функционирование и более высокую жизненную активность.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение данных литературы и собственный опыт свидетельствуют о том, что развитие эндовидеохирургии в урологии является перспективным направлением, совершенствование которого происходит по сей день [7–9]. В отечественной и зарубежной литературе имеются работы, в которых приводятся результаты сравнительного анализа результатов эндоскопических и открытых вмешательств в урологии [10–12].

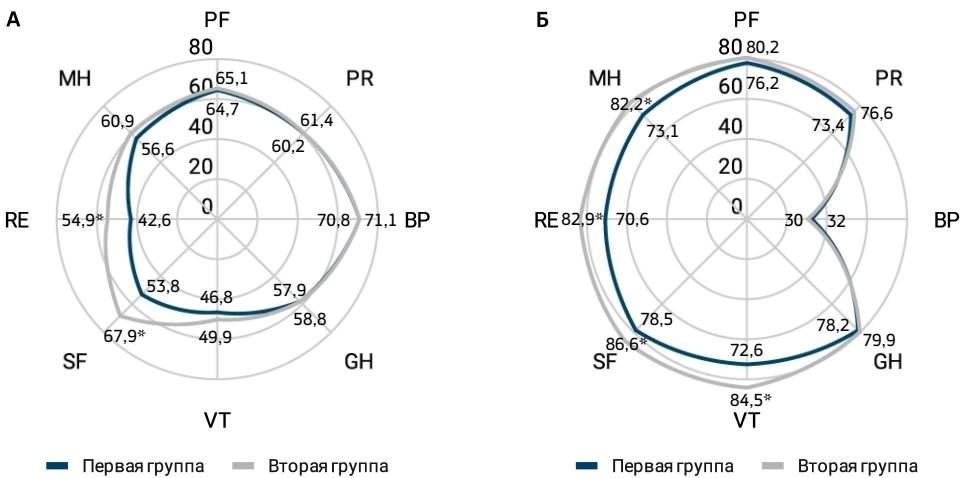


Рисунок 3. Характеристика качества жизни пациентов двух сравниваемых групп в первые сутки (А) и на третьи сутки (Б) с момента оперативного вмешательства по опроснику SF-36.

Примечание: * — $p<0,05$ — статистическая значимость различия признака между группами.

Важным фактором является кратковременность пребывания пациента в стационарных условиях (1–3–5 дней), что оказывает положительное влияние на скорость выздоровления без увеличения частоты развития осложнений и усиления болевого синдрома.

Особенно это актуально в современных условиях (в период пандемии COVID-19). Домашние условия и забота окружающих способствуют раннему психоэмоциональному восстановлению после операции. По данным проведенного исследования, средний показатель боли по шкале VAS в первые сутки после операции в группах пациентов составил $5,45 \pm 0,3$ и $5,16 \pm 0,2$ баллов, что расценено как «переносимая» боль. В течение последующего периода наблюдения отмечалось уменьшение выраженности болевых ощущений, сопоставимое в обеих группах.

В нашей работе при анализе показателей качества жизни более хорошие результаты ($p < 0,05$) были достигнуты у пациентов второй группы по шкалам VT ($84,5 \pm 4,2$), SF ($86,6 \pm 4,3$), RE ($82,9 \pm 4,1$) и MH ($82,2 \pm 4,1$), по сравнению с первой, что характеризует лучшее социальное функционирование и более высокую жизненную активность.

Анализ качества жизни пациентов обеих групп в первые сутки послеоперационного периода свидетельствует о сопоставимости результатов по шкалам PR, PF, BP, GH ($p > 0,05$). Регистрируются лучшие ($p < 0,05$) параметры у пациентов второй группы

в сравнении с первой по шкалам SF, RE и MH. Данный факт может быть обусловлен тем, что пациенты второй группы в первые сутки были отпущены домой, что, соответственно, оказывало положительное влияние на психоэмоциональную сферу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение эндоскопических вмешательств в урологии оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов. Сокращение сроков пребывания в стационаре до суток без увеличения частоты развития осложнений и усиления болевого синдрома повышает социально-экономическую значимость эндоскопических методик и подчеркивает перспективность выполнения дальнейших исследований.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписывали информированное согласие на публикацию своих данных.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Abdul-Muhsin HM, Humphreys MR. *Advances in laparoscopic urologic surgery techniques*. F1000Res. 2016;5:F1000 Faculty Rev-716. DOI: 10.12688/f1000research.7660.1.
2. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., и др. *Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи* // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 6. С. 7-16. [Gusev EI, Martynov MY, Boyko AN, et al. *Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care*. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020;120(6):7-16. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20201200617.
3. Франк М.А., Санжаров А.Е., Мирошниченко В.И., и др. *Лапароскопические операции в урологии и их осложнения* // Уральский медицинский журнал. 2017. № 2(146). С. 96-99. [Frank MA, Sanzharov AE, Miroshnichenko VI, et al. *Laparoscopic surgery in urology and its complications*. Ural Medical Journal. 2017;(2):96-99. (in Russ.)]. EDN: XXNJQP.

4. Баранов А.В., Биктимиров Р.Г., Пархонин Д.И. *Лапароскопическая трансперитонеальная и ретроперитонеальная резекция почки* // Урология. **2013.** №4. С. 64-68. [Baranov AV, Biktimirov RG, Parkhonin DI. *Laparoscopic transperitoneal and retroperitoneal nephrectomy*. Urology. **2013;**(4):64-68. (in Russ.)].
5. Глыбочко П.В., Безруков Е.А., Алексеева Т.М., и др. *Хирургия быстрого восстановления в условиях урологического стационара: трудности и перспективы* // Медицинский вестник Башкортостана. **2017.** №3 (69). С. 118-125 [Glybochko PV, Bezrukov EA, Alekseeva TM, et al. *Fast-track surgery in urological hospital: difficulties and prospects*. Medical Bulletin of Bashkortostan. **2017;**(3):118-125. (in Russ.)].
6. Максимов А.В., Мартов А.Г., Павлов Л.П., и др. *Лапароскопическая резекция почки с супер-селективной баллонной эмболизацией почечной артерии* // Урология. **2017.** № 1. С. 31-36. [Maksimov AV, Martov AG, Pavlov LP, et al. *Laparoscopic nephrectomy with super-selective balloon embolization of the renal artery*. Urology. **2017;**(1):31-36. (in Russ.)].
7. Cui N, Liu J, Tan H. *Comparison of laparoscopic surgery versus traditional laparotomy for the treatment of emergency patients*. J Int Med Res. **2020;**48(3):300060519889191. DOI: 10.1177/0300060519889191.
8. Bansal D, Chaturvedi S, Maheshwari R, Kumar A. *Role of laparoscopy in the era of robotic surgery in urology in developing countries*. Indian J Urol. **2021;**37(1):32-41. DOI: 10.4103/iju.iju_252_20.
9. Johnson I, Ottosson F, Diep LM, et al. *Switching from laparoscopic radical prostatectomy to robot assisted laparoscopic prostatectomy: comparing oncological outcomes and complications*. Scand J Urol. **2018;**52(2):116-121. DOI: 10.1080/21681805.2017.1420099.
10. Wang T, Wang Q, Wang S. *A Meta-analysis of Robot Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy Versus Laparoscopic Radical Prostatectomy*. Open Med (Wars). **2019;**14:485-490. DOI: 10.1515/med-2019-0052.
11. Wang D, Xiao Z, Shou J, et al. *Comparison of Laparoscopy and Open Radical Nephrectomy of Renal Cell Cancer*. Open Med (Wars). **2019;**14:392-397. DOI: 10.1515/med-2019-0040.
12. Zhou HJ, Yan Y, Zhang JZ, et al. *Role of R.E.N.A.L. Nephrometry Score in Laparoscopic Partial Nephrectomy*. Chin Med J (Engl). **2017;**130(18):2170-2175. DOI: 10.4103/0366-6999.213973.
13. Singh A, Urry RJ. *Laparoscopic versus open nephrectomy in resource-constrained developing world hospitals: a retrospective analysis*. Afr J Urol. **2020;**26:85. DOI: 10.1186/s12301-020-00096-9.

АВТОРЫ [AUTHORS]

Попов Сергей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный врач Санкт-Петербургской Клинической больницы Святителя Луки, руководитель Центра эндоскопической урологии и новых технологий; ORCID: 0000-0003-2767-7153.

Popov Sergey Valerievich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Physician of Clinical Hospital of St. Luke, Head of the Center for Endoscopic Urology and New Technologies; ORCID: 0000-0003-2767-7153.

✉ Гусейнов Руслан Гусейнович, кандидат медицинских наук, ассистент Кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета, заместитель главного врача по научной деятельности Санкт-Петербургской Клинической больницы Святителя Луки; ORCID: 0000-0001-9935-0243; email: rusfa@yandex.ru.

✉ Guseynov Ruslan Guseynovich, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Hospital Surgery at Saint Petersburg State University, Deputy Chief Physician for Scientific Activities at Clinical Hospital of St. Luke; ORCID: 0000-0001-9935-0243; email: rusfa@yandex.ru.

Скрябин Олег Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный онколог Санкт-Петербургской Клинической больницы Святителя Луки, научный руководитель центра эндоскопической урологии и новых технологий; ORCID: 0000-0002-6664-2861.

Skryabin Oleg Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Oncologist of Clinical Hospital of St. Luke, Scientific Director of the Center for Endoscopic Urology and New Technologies; ORCID: 0000-0002-6664-2861.

Перепелица Виталий Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-уролог Санкт-Петербургской Клинической больницы Святителя Луки; ORCID: 0000-0002-7656-4473.

Perepelitsa Vitaly Vladimirovich, Candidate of Medical Sciences, Urologist at Clinical Hospital of St. Luke; ORCID: 0000-0002-7656-4473.

Малышев Егор Алексеевич, стажер-исследователь Санкт-Петербургской Клинической больницы Святителя Луки; ORCID: 0000-0001-6294-6182.

Malyshev Egor Alexeevich, Intern Researcher at Clinical Hospital of St. Luke; ORCID: 0000-0001-6294-6182.

Поступила в редакцию: 14.11.2022

Принята к печати: 16.02.2023

Опубликована: 28.02.2023

Case report

DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_54-60
EDN: GUUZDF**ALLERGIC CONTACT DERMATITIS: SENSITIZATION TO 2-HYDROXYETHYL METHACRYLATE****M. R. Izmailovich** ^{1,2}, **S. R. Valiyeva** ¹, **D. N. Sarbasova** ^{1,2},
O. Yu. Dedova ^{1,2}, **B. S. Koshkarbaeva** ¹, **A. A. Knaus** ^{1,2}¹ Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan² Regional Allergological Center “Divera”, Karaganda, Kazakhstan Valiyeva Sabina — svalieva52@gmail.com

Acrylate polymers are an important cause of allergic contact dermatitis. Over the last decades, the vector of allergy to methacrylic acid esters has shifted from industrial products to the beauty and medical industries. In the described clinical case, the potential risk of sensitization to 2-hydroxyethyl methacrylate, a component of medical products, is emphasized, particularly in patients working in the cosmetology field. The authors present a clinical case of allergic contact dermatitis caused by 2-hydroxyethyl methacrylate, a component of the adhesive in a medical plaster. Basic diagnostic measures, including allergodiagnostics using a patch test, were conducted. Based on the collected data, the diagnosis was verified, and therapy for allergic contact dermatitis was prescribed according to the international clinical treatment protocol. The increasing number of cases of allergic contact dermatitis caused by acrylate compounds in medical materials requires further investigation and the implementation of effective preventive measures to ensure patient safety.

KEYWORDS: allergic contact dermatitis, patch test, 2-hydroxyethyl methacrylate, acrylates, medical plasters, sensitization, methacrylic acid esters, adhesive, diagnosis, therapy, preventive measures

FOR CITATION: Izmailovich MR, Valiyeva SR, Sarbasova DN, Dedova OYu, Koshkarbaeva BS, Knaus AA. Allergic Contact Dermatitis: Sensitization to 2-Hydroxyethyl Methacrylate. *Juvenis scientia*. 2023;9(1):54-60. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_54-60.



Клинический случай

DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_54-60
EDN: GUUZDF

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОНТАКТНЫЙ ДЕРМАТИТ: СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К 2-ГИДРОКСИЭТИЛМЕТАКРИЛАТУ

М. Р. Измайлович ^{1,2}, С. Р. Валиева ¹, Д. Н. Сарбасова ^{1,2},
О. Ю. Дедова ^{1,2}, Б. С. Кошкарбаева ¹, А. А. Кнаус ^{1,2}¹ Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан² Областной аллергологический центр «Divera», Караганда, Казахстан Валиева Сабина Радиковна — svalieva52@gmail.com

Акрилатные полимеры являются важной причиной развития аллергического контактного дерматита. За последние десятилетия вектор аллергии на эфиры метакриловой кислоты переместился от продуктов химической промышленности в индустрию красоты и медицинские материалы. В описанном клиническом примере подчеркивается потенциальный риск развития сенсibilизации к содержащемуся в составе медицинских изделий 2-гидроксиэтилметакрилату, в частности у пациентов, работающих в косметологической сфере. Авторы представили клинический случай развития аллергического контактного дерматита, вызванного 2-гидроксиэтилметакрилатом — компонентом клеящего вещества в составе медицинского пластыря. Проведены основные диагностические мероприятия, включая аллергодиагностику с использованием патч-теста. На основании собранных данных верифицирован диагноз и назначена терапия аллергического контактного дерматита согласно международному клиническому протоколу лечения. Рост количества случаев аллергического контактного дерматита, вызванных акрилатными соединениями в составе медицинских материалов, требует дальнейшего исследования и внедрения эффективных профилактических мер для обеспечения безопасности пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергический контактный дерматит, патч-тест, 2-гидроксиэтилметакрилат, акрилаты, медицинские пластыри, сенсibilизация, эфиры метакриловой кислоты, адгезив, диагностика, терапия, профилактика

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Измайлович М.Р., Валиева С.Р., Сарбасова Д.Н., Дедова О.Ю., Кошкарбаева Б.С., Кнаус А.А. Аллергический контактный дерматит: сенсibilизация к 2-гидроксиэтилметакрилату // Juvenis scientia. 2023. Том 9. № 1. С. 54-60. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_54-60. EDN: GUUZDF.

INTRODUCTION

Contact dermatitis is an inflammatory eczematous skin disease. Typical forms of contact dermatitis include irritant contact dermatitis and allergic contact dermatitis. Irritant contact dermatitis is a non-specific skin reaction to direct chemical exposure by releasing inflammatory mediators from epidermal cells. Allergic contact dermatitis (ACD) is a type IV (delayed-acting) hypersensitivity reaction to a small molecule of fewer than 500 daltons or a hapten that comes into contact with the skin of a sensitized person [1].

According to the latest data, ACD accounts for 20% of contact dermatitis, while allergens vary greatly depending on geographic location, age, gender, different preferences, and comorbidities of the population [2]. For example, women are at greater risk of developing ACD because they are more likely to encounter household irritants and beauty products [3].

The incidence of allergic contact dermatitis is currently growing. The increase in morbidity is due to various social and medical aspects, particularly the development of the chemical industry [4]. Nowadays, acrylates are a considerable part of the thriving chemical industry. Acrylate monomers containing an acrylic group, obtained from acrylic and methacrylic acids, are increasingly being used [5, 6]. The development of 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) and other acrylate compounds began in the 1930s. In a short time, scientists have found applications in producing varnishes, plastics, adhesives, latex paints, and surface coatings [7]. Acrylate monomers released from the polymer structure act as haptens, have a high allergenic potential, and can often cause allergic contact dermatitis [8].

CASE REPORT

A 32-year-old patient, female applied to the Allergy Centre “DiVera” in Karaganda city with complaints of severe itching, burning, and rashes on the skin. According to anamnesis morbi, the patient underwent a planned operation for delivery by cesarean section according to Joel-Cohen. During hospitalization, the sutures were treated with a chlorhexidine solution and medical patches. 48 hours after using medical bactericidal polymer-based adhesive plasters (Bioplaster), itchy rashes and bumps were observed on the

abdomen skin next to postoperative sutures and the chest skin. Skin redness, itching, and weeping were noted on the surface of both arms in the area where the intravenous catheter was applied. According to the examination, except for the chest rashes, inflammation and redness had clear boundaries corresponding to the areas of application of the medical plaster. The patient did not take any treatment independently and consulted an allergist-immunologist.

According to *anamnesis vitae*, she has worked as a nail service master for 3.5 years.

Allergy anamnesis: a previous triple reaction to medical patches (within two years) manifested by urticaria. The condition resolved quickly by taking the antihistamines — Chloropyramine 25 mg *per os*. In November 2022, while performing a beauty procedure using gel polish, onycholysis and eczematous rashes appeared. The patient's condition improved by taking the corticosteroid Dexamethasone and the antihistamine drug Fexofenadine *per os*. Previously, the patient rarely used this procedure for herself. Her work process was always carried out with gloves.

Physical examination

The patient's condition is of moderate severity due to skin lesions. The tongue is covered with a white coating. Skin examination: on the anterior surface of the chest, the lower third of the neck skin (Fig. 1), and the anterior surface of the abdomen (Fig. 2), pinkish-red hyperemia is observed. There is a bright red hyperemia with clear boundaries, crusts, and peeling elements on the right and left-hand inner and outer surfaces (Fig. 3, 4). There are no auscultatory changes in the heart and lungs. The abdomen is soft and painless during the palpation.

Laboratory results

The following results were obtained: eosinophilia ($9.2 \times 10^9/l$), an elevated total IgE in the blood serum by ELISA method (310 IU/ml).

Allergy skin tests

Considering the history of the disease and allergy anamnesis, the patient was recommended a diagnostic patch test IQ Ultimate™ using MA-1000 Acrylate Series (Adhesives).



Figure 1. Hyperemia on the chest and lower third of the neck



Figure 2. Hyperemia and swelling on the abdomen surface



Figure 3. Bright red hyperemia with clear boundaries on left hand



Figure 4. Hyperemia, crusts and peeling elements on the right hand

Patch test results revealed a strongly positive reaction (++) to 2-hydroxyethyl methacrylate hapten with the formation of discrete vesicles.

The patient was diagnosed with allergic contact dermatitis, sensitization to 2-hydroxyethyl methacrylate (in the composition of varnish and medical plasters). The diagnosis was made based on the patient's symptoms, past and present illness history, physical examination, laboratory and allergy skin tests.

Treatment

The outpatient therapy included:

- 1) topical soaks with Burow solution (1:40 dilution);
- 2) hypoallergenic diet;
- 3) elimination measures: restriction of synthetic detergents and excluding gel polishes and medical patches, replacement of patches with a protective film for the skin and hypoallergenic surgical fabric tapes;

- 4) medications: loratadine 10 mg once daily for 14 days *per os*; topical steroids — mometasone furoate, 0.1%, 1–2 times a day for 10 days.

Further management: use of emollients in order to restore the barrier properties of the skin.

Treatment outcomes

After the treatment, there was a gradual decrease in hyperemia and rashes on the skin. The symptoms completely resolved within 10 days. The total level of IgE normalized to 70 IU/ml.

DISCUSSION

Describing this clinical case, we emphasize the increasing importance of 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) compounds in developing allergic contact dermatitis. The growing use of long-lasting chemical nail products leads to sensitization and increased chances of allergic contact dermatitis [8]. Nail masters and beauticians account for most of occupational

cases of HEMA-induced allergic contact dermatitis and are considered the subgroup most susceptible to developing ACD [9]. All types of artificial nails contain acrylates and may cause sensitization. This applies to cosmetologists who work directly with such materials and people receiving nail services [10].

Sensitization can develop after months or even years of using gel nail polish [11]. Clinical manifestations of skin allergy include periungual eczematous lesions, nail dystrophy, sometimes with concomitant atypical localizations such as abdominal or neck dermatitis [12].

In our case report, the patient's allergic history indicated a previous reaction to the gel polish procedure. Afterward, typical clinical manifestations of ACD appeared. One month after the allergic reaction to the nail procedure, the patient had a surgery operation and was recommended to use medical patches containing HEMA as an adhesive substance [13].

According to disease anamnesis, authors assumed that the patient was explicitly sensitized to the medical patch component, given the nature of the rash with clear boundaries. The authors' assumption was confirmed by laboratory and specific skin allergy examinations. The laboratory tests revealed eosinophilia and a high level of total Ig E. The total IgE level was apparently associated with repeated exposure to an allergen [14]. The increase in the level of blood eosinophils was due to the allergic component of the immune response, accompanied by hyperproduction of IgE [15].

Furthermore, we observed a strongly positive reaction with the formation of discrete vesicles during the patch-test with HEMA, which was a part of the general panel of specific haptens. Considering the symptoms, allergic anamnesis and *anamnesis vitae*, the patient was diagnosed with allergic contact dermatitis and sensitization to 2-hydroxyethyl methacrylate.

Some studies on allergic reactions also confirm the possibility of sensitization to other acrylates in

medical materials using an adhesive substance. For instance, there are cases of ACD after the use of hair prosthesis fixators [12] and popular medical devices for express glucose monitoring, where the device is fixed on the skin for 14 days using an adhesive including acrylates [16].

CONCLUSION

Nowadays, 2-hydroxyethyl methacrylate has become a common cause of allergic contact dermatitis. Acrylates are most frequently used by the beauty industry, including nail service, but a new significant trend is allergic contact dermatitis caused by medical products. Our case report demonstrated long-term sensitization to 2-hydroxyethyl methacrylate in connection with professional activities. Sensitization led to a pronounced allergic reaction due to exposure to another material — a medical patch that included an identical chemical polymer in its composition. In most cases, contact dermatitis resolves on its own and is treated with simple, supportive measures. However, in some patients, the disease has a chronic course and can significantly affect the quality of life. The growing number of ACD cases caused by HEMA in medical materials certainly requires more effective preventive measures and particular regulations in the patient safety area.

Funding: The authors declare no funding.

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

Compliance with ethical principles: All participants in the study provided informed consent for publication of their data.

Author contributions: All authors confirm the authorship according to the international criteria of ICMJE (all authors have made substantial contributions to the conception, design, conduct of the study, and preparation of the manuscript, have read and approved the final version for publication).

REFERENCES [ЛІТЕРАТУРА]

1. Divkovic M, Pease CK, Gerberick GF, Basketter DA. *Hapten-protein binding: from theory to practical application in the in vitro prediction of skin sensitization*. Contact Dermatitis. 2005;53(4):189-200. DOI: 10.1111/j.0105-1873.2005.00683.x.

2. Novak-Bilić G, Vučić M, Japundžić I, et al. *Irritant and allergic contact dermatitis - skin lesion characteristics*. Acta Clin Croat. **2018**;57(4):713-720. DOI: 10.20471/acc.2018.57.04.13.
3. Peiser M, Tralau T, Heidler J, et al. *Allergic contact dermatitis: epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. Current knowledge assembled at an international workshop at BfR, Germany*. Cell Mol Life Sci. **2012**;69(5):763-781. DOI: 10.1007/s00018-011-0846-8.
4. Starokozhko LE, Gaidamaka II, Tishaeva AV. *Otsenka effektivnosti pennogo intragastral'nogo kokteilya s azotom u bol'nykh atopicheskim dermatitom (Evaluation of the effectiveness of a foam intragastric cocktail with nitrogen in patients with atopic dermatitis)*. Medical News of North Caucasus. **2012**;(2):69-71. (in Russ.). [Старокожко Л.Е., Гайдамака И.И., Тишаева А.В. Оценка эффективности пенного интрагастрального коктейля с азотом у больных atopическим дерматитом // Медицинский вестник Северного Кавказа. **2012**. № 2. С. 69-71]. EDN: PACPVL.
5. Spencer A, Gazzani P, Thompson DA. *Acrylate and methacrylate contact allergy and allergic contact disease: a 13-year review*. Contact Dermatitis. **2016**;75(3):157-164. DOI: 10.1111/cod.12647.
6. van der Voort EA, van Neer FJ, Neumann HA. *Acrylate-induced nail contact allergy*. Int J Dermatol. **2014**;53(9):e390-e392. DOI: 10.1111/ijd.12378.
7. Piirilä P, Kanerva L, Keskinen H, et al. *Occupational respiratory hypersensitivity caused by preparations containing acrylates in dental personnel*. Clin Exp Allergy. **1998**;28(11):1404-1411. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1998.00400.x.
8. Raposo I, Lobo I, Amaro C, et al. *Allergic contact dermatitis caused by (meth)acrylates in nail cosmetic products in users and nail technicians - a 5-year study*. Contact Dermatitis. **2017**;77(6):356-359. DOI: 10.1111/cod.12817.
9. Symanzik C, Weinert P, Babić Ž, et al. *Allergic contact dermatitis caused by 2-hydroxyethyl methacrylate and ethyl cyanoacrylate contained in cosmetic glues among hairdressers and beauticians who perform nail treatments and eyelash extension as well as hair extension applications: A systematic review*. Contact Dermatitis. **2022**;86(6):480-492. DOI: 10.1111/cod.14056.
10. Gonçalves M, Pinho A, Agner T, et al. *Allergic contact dermatitis caused by nail acrylates in Europe. An EECDRG study*. Contact Dermatitis. **2018**;78(4):254-260. DOI: 10.1111/cod.12942.
11. Gatica-Ortega ME, Pastor-Nieto MA, Silvestre-Salvador JF. *Dermatitis alérgica de contacto por acrilatos en esmaltes permanentes (Allergic Contact Dermatitis Caused by Acrylates in Long-Lasting Nail Polish)*. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). **2018**;109(6):508-514. DOI: 10.1016/j.ad.2017.08.010.
12. Marrero-Alemán G, Sabater-Abad J, Miquel FJ, et al. *Allergic contact dermatitis to (meth)acrylates involving nail technicians and users: Prognosis and differential diagnosis*. Allergy. **2019**;74(7):1386-1389. DOI: 10.1111/all.13736.
13. Spencer A, Gazzani P, Thompson DA. *Acrylate and methacrylate contact allergy and allergic contact disease: a 13-year review*. Contact Dermatitis. **2016**;75(3):157-164. DOI: 10.1111/cod.12647.
14. Novitskii VV, Ryazantseva NV, Litvinova LS, et al. *Mekhanizmy narusheniya kooperatsii eozinofilov i immunotsitov pri formirovani bol'shikh eozinofilii krovi (Mechanisms of impaired cooperation of eosinophils and immunocytes during the formation of large blood eosinophilia)*. Bulletin of Siberian Medicine. **2006**;5(2):52-61. (in Russ.). [Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Литвинова Л.С., и др. Механизмы нарушения кооперации эозинофилов и иммунцитов при формировании больших эозинофилий крови // Бюллетень сибирской медицины. **2006**. Т. 5. № 2. С. 52-61]. EDN: HVEVPL.
15. Long H, Zhang G, Wang L, Lu Q. *Eosinophilic Skin Diseases: A Comprehensive Review*. Clin Rev Allergy Immunol. **2016**;50(2):189-213. DOI: 10.1007/s12016-015-8485-8.
16. Herman A, Aerts O, Baek M, et al. *Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle® Libre, a newly introduced glucose sensor*. Contact Dermatitis. **2017**;77(6):367-373. DOI: 10.1111/cod.12866.

AUTHORS [АВТОРЫ]

Izmailovich Marina Rashidovna, assistant of the Department of Internal Diseases, Karaganda State Medical University; ORCID: 0000-0001-8128-4356.

✉ *Valiyeva Sabina Radikovna*, Resident of the 2nd year of training in adult and pediatric allergology, Department of Internal Diseases of the Karaganda State Medical University; ORCID: 0000-0003-0767-1993; email: svalieva52@gmail.com.

Sarbasova Dina Nurkenovna, Resident of the 2nd year of training in adult and pediatric allergology, Department of Internal Diseases of the Karaganda State Medical University; ORCID: 0000-0002-2853-9150.

Dedova Olga Yuryevna, Lecturer at the Department of Internal Diseases of the Karaganda State Medical University; ORCID: 0000-0002-5041-969X.

Koshkarbayeva Bibigul Sabitkyzy, Lecturer at the Department of Internal Diseases, Karaganda State Medical University; ORCID: 0000-0001-5509-1040.

Knaus Anna Alexandrovna, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Karaganda State Medical University; ORCID: 0000-0002-5289-7126.

Измайлович Марина Рашидовна, ассистент кафедры внутренних болезней Карагандинского государственного медицинского университета; ORCID: 0000-0001-8128-4356.

✉ *Валиева Сабина Радиковна*, резидент 2-го курса обучения по специальности аллергология взрослая, детская кафедры внутренних болезней Карагандинского государственного медицинского университета; ORCID: 0000-0003-0767-1993; email: svalieva52@gmail.com.

Сарбасова Дина Нуркеновна, резидент 2-го курса обучения по специальности аллергология взрослая, детская кафедры внутренних болезней Карагандинского государственного медицинского университета; ORCID: 0000-0002-2853-9150.

Дедова Ольга Юрьевна, преподаватель кафедры внутренних болезней Карагандинского государственного медицинского университета; ORCID: 0000-0002-5041-969X.

Кошкарбаева Бибигуль Сабиткызы, преподаватель кафедры внутренних болезней Карагандинского государственного медицинского университета; ORCID: 0000-0001-5509-1040.

Кнаус Анна Александровна, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней Карагандинского государственного медицинского университета; ORCID: 0000-0002-5289-7126.

Received: 24.01.2023

Accepted: 20.02.2023

Published: 28.02.2023

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. ПОРЯДОК ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И КОМПЛЕКТНОСТЬ МАТЕРИАЛОВ

Для подачи рукописи на рассмотрение зарегистрируйтесь на сайте журнала, после чего Вам станет доступна форма отправки статьи. В личном кабинете также можно будет следить за статусом рассмотрения статьи.

К рассмотрению принимаются: не опубликованные ранее и не находящиеся на рассмотрении в других журналах статьи на русском и английском языках.

Разделы журнала:

Оригинальные исследования, Обзорные статьи, Клинические случаи, Краткие сообщения, Рецензии

Рекомендуемый объем: оригинальная статья — 8–16 страниц, обзор — 16–32 страницы, описание клинического случая — 8–16 страниц, краткое сообщение — до 8 страниц, рецензия — до 8 страниц.

К статье должно быть приложено сопроводительное письмо, содержащее подписи всех авторов (см. образец на сайте). Перед отправкой на рассмотрение статью необходимо оформить по образцу, опубликованному на сайте журнала.

Все статьи проходят обязательное рецензирование и проверку системой «Антиплагиат». Результаты рецензирования и решение редколлегии о принятии к публикации или отклонении представленной статьи сообщаются авторам по электронной почте и отражаются в личном кабинете в системе электронной редакции на сайте журнала.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, включая графический материал, не изменяя их смысла. Перед публикацией гранки статьи высылаются авторам на вычитку и согласование.

2. ОБЩИЕ ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

Набор текста осуществляется в редакторе MS Word (формат файла .docx/.doc) или OpenOffice (формат .odt).

Текст набирается без жестких концов строк, применения макрокоманд и шаблонов. Использование автоматических переносов не допускается.

Все сокращения должны быть расшифрованы при первом упоминании отдельно в резюме и в тексте статьи.

Шрифт — Times New Roman, размер шрифта основного текста — 12, таблиц — 12 или (при необходимости) 10, интервал — 1,5.

Параметры страницы: поля слева 3 см, сверху и снизу 2 см, справа 1,5 см. Абзацный отступ — 1 см.

Изображения (фотографии) располагаются по тексту статьи в формате .png (предпочтительно) или .jpeg, разрешение 300 dpi.

Диаграммы, схемы, графики вставляются в текст с возможностью редактирования.

Иллюстрации могут быть как черно-белыми, так и цветными.

Формулы выполняются в редакторе MS Equation или MathType (не во встроенном редакторе MS Word). Простые формулы, символы и обозначения набираются без использования редактора формул. Перенос длинных формул выполняется так, чтобы длина каждой строки не превышала ширину колонки (68 мм).

Ссылки на цитируемую литературу даются цифрами, заключенными в квадратные скобки: например, [1]. В случае необходимости указания страницы, ее номер приводится после номера ссылки через запятую: [1, с. 223]. Нумерация в списке литературы приводится в порядке упоминания источников в тексте. Каждый источник указывается в списке литературы один раз (ему присваивается уникальный номер, который используется по всему тексту публикации). Не допускается замена названия источника на фразу «Там же». Ссылки на законы, подзаконные акты, стандарты, статьи из словарей и энциклопедий, страницы сайтов, для материалов которых не указан автор и другие подобные материалы следует оформлять как сноски по ходу текста статьи и не выносить в список литературы. В список литературы также не рекомендуется включать учебники и учебные пособия.

3. ОСНОВНОЙ ТЕКСТ

Каждая статья должна содержать аннотацию на русском и английском языках (Abstract). Аннотация размещается в начале статьи и содержит в себе следующие элементы:

Название статьи. Основное требование к названию статьи — краткость и ясность. Рекомендуемая длина — не более 12 слов. Название должно быть содержательным, информативным, выразительным, отражать содержание статьи, привлекать внимание читателя. Для раздела «клинические случаи»: указывается в названии (через двоеточие) «клинический случай» (или «клинические случаи», если в рукописи представлено описание двух и более пациентов);

ФИО всех авторов полностью;

Аффилиации авторов — наименования и адреса организаций, где выполнялась работа. Наименования организаций указываются без организационно-правовой формы, адреса приводятся в четком соответствии с примером в файле с образцом оформления статьи;

Контактные адреса электронной почты (email) всех авторов. Указывайте действующие адреса электронной почты. В журнале публикуется только email автора-корреспондента, остальные нужны для подтверждения идентификатора ORCID;

Идентификаторы ORCID всех авторов;

Резюме объемом 150–200 слов. Резюме должно содержать основные сведения об актуальности и цели работы, использованных методах, полученных результатах и выводах. Не допускается наличие в резюме ссылок на другие работы (за исключением случаев, когда сама статья посвящена обсуждению работы другого автора). Резюме оригинальных исследований должно быть структурировано следующим образом: Введение, Пациенты и методы (Материалы и методы — для экспериментальных исследований), Результаты, Заключение. Помните, что англоязычное резюме будет самостоятельным источником информации для англоговорящих читателей, и должно, по возможности, давать исчерпывающее представление о проведенном исследовании, чтобы читатели смогли сослаться на статью при написании своей рукописи;

Ключевые слова: (5–10) помещают под резюме после обозначения «Ключевые слова». Ключевые слова должны использовать термины из текста статьи, определяющие предметную область и способствующие индексированию статьи в поисковых системах и не повторять название статьи. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH) (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html>).

Текст оригинальной статьи должен быть структурирован следующим образом: Введение, Пациенты и методы (Материалы и методы — для экспериментальных исследований), Результаты, Обсуждение, Заключение. Рубрикация статей другого типа может быть произвольной.

4. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены все авторы. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «...» или «...» или «...» или «...».

Библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной и англоязычной (подряд). При этом сначала следует приводить русскоязычную часть описания, затем — англоязычную [в квадратных скобках] — см. примеры ниже.

Русскоязычную часть библиографического описания русскоязычного источника в списке литературы следует оформлять в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008.

Англоязычную часть библиографического описания ссылок на русскоязычные источники следует приводить в формате Vancouver в версии AMA (Journal of American Medical Association style, <http://www.amamanualofstyle.com>).

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>).

Если у цитируемой работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала и в базах данных, в т. ч. в eLibrary), следует указать именно его. Если в официальных источниках название публикации на латинице не дано, то следует привести транслитерацию названия (транслитерировать его самостоятельно по стандарту BSI (<http://ru.translit.net/?account=bsi>) и после транслитерированного в скобках дать авторский перевод.

Ссылки на англоязычные источники рекомендуем проверять на сайте <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> и копировать описание из поля “Cite” в формате AMA.

Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор DOI (Digital Object Identifier), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Например, DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_6_17–27. Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор EDN (eLIBRARY Document Number), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Например, EDN: HDBEZA. Обратите внимание, что данный код есть у всех публикаций, проиндексированных в eLibrary.ru.

Примеры оформления библиографического списка см. на сайте журнала.

5. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

В конце статьи, после списка литературы необходимо разместить заявление о конфликтах интересов или их отсутствии, сведения о финансировании, соответствии исследования этическим нормам и принципам и вклад авторов, если авторов больше четырех.

Финансирование: необходимо указывать источник финансирования, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация,

частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется. При отсутствии источника финансирования использовать следующую формулировку: «Авторы заявляют об отсутствии финансирования».

Конфликт интересов: указать наличие или отсутствие конфликта интересов, то есть условий и факторов, способных повлиять на результаты исследования (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т. д.). При отсутствии таковых использовать следующую формулировку: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов».

Вклад авторов: если в авторском списке представлены более 4 авторов, обязательно указание вклада в данную работу каждого автора. Участие авторов в работе может быть следующим: 1) разработка концепции и дизайна; 2) анализ и интерпретация данных; 3) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 4) окончательное утверждение для публикации рукописи.

Соответствие принципам этики. Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, номера протокола и даты заседания комитета).

Краткие биографии авторов. Указать на русском и английском языках: полные Ф.И.О., ученую степень, ученое звание, должность, место работы, ORCID, контактный email.